

L'INTOXICATION PAR LE BROMURE DE MÉTHYLE

**Contribution clinique,
électro-encéphalographique
et anatomo-pathologique**

T H È S E

soutenue et présentée publiquement
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

LE 24 NOVEMBRE 1952

P A R

Georges FERRY

né le 11 Février 1928, à Fréjus (Var)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Coloniale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : MM. ROGER, Président
POURSINES
GASTAUT
GALLAIS

IMPRIMERIE SAINT-LÉON
78, Rue Stanislas-Torrents, 78
MARSEILLE

1952

NOTES ON THE HISTORY OF THE

3. THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549018_0039

L'INTOXICATION
PAR LE BROMURE DE MÉTHYLE

CONTRIBUTION CLINIQUE,
ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE
ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

L'INTOXICATION PAR LE BROMURE DE MÉTHYLE

**Contribution clinique,
électro-encéphalographique
et anatomo-pathologique**

T H È S E

soutenue et présentée publiquement
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

LE 24 NOVEMBRE 1952

P A R

Georges FERRY

né le 11 Février 1928, à Fréjus (Var)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Coloniale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : MM. ROGER, Président
POURSINES
GASTAUT
GALLAIS

IMPRIMERIE SAINT-LÉON
78, Rue Stanislas-Torrents, 78
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN

Assesseur : F. RIMATTEI

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires :

MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE
GABRIEL, HECKENROTH, BELTRAMI, BREMOND, ROGER

Chargé de Cours Honoraires : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique	N...
Bactériologie et Pathologie Générale	N...
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Ex- périmentale	DE VERNEJOU,
Clinique Dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologie	N...
Clinique Ophthalmologie	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLE



<i>Médecine Légale et Médecine du Travail</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	SAUTET
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	CARCASSONNE
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie Chimique et Toxicologie</i>	VIGNOLI
<i>Pharmacie Galénique</i>	DELPHAUT
<i>Physiologie</i>	MORIN
<i>Physique Médicale</i>	DUBOULOZ
<i>Thérapeutique</i>	PIERI
(Professeur sans chaire)	ARNOUX

Agrégés libres

MM. BERTHIER	MM. DOR
AUDIER	FIGARELLA
BRAHIC	IMBERT
CHOSSON	RECORDIER

Agrégés en exercice

MM. BERNARD	MM. LENA
GRANJON	MONGES Henri
HENRY	OLLIVIER
JOUE	OURGAUD
LAMY	PAOLI
LAVAL	RAYBAUD
	VAGUE

Maitres de Conférence-Agrégés

MM. DONNET	MM. PELLISSIER
DUMAZERT	PICARD
GASTAUT	RANQUE
MOURGUE	ROUX

Chargés des fonctions d'agrégés

<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	M. CARREGA
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	M. J. MERCIER

A MON PERE ET A MA MERE,

Auxquels je dois tout, je dédie ce
modeste travail, avec tout mon amour
et ma reconnaissance.

A MA FIANCEE,

A MA FAMILLE,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS,

A M. LE PROFESSEUR H. ROGER,

Nous le remercions de sa bienveillance et du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la Présidence de notre Jury de thèse.

A M. LE PROFESSEUR Y. POURSINES,

A M. LE PROFESSEUR AGREGÉ H. GASTAUT,

En hommages respectueux.

A M. LE MEDECIN LIEUTENANT-COLONEL GALLAIS,

Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique
à l'Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes Coloniales,

Qui a bien voulu nous suggérer le
sujet de cette thèse et nous a fait bé-
néficier dans son service de son pré-
cieux enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse
gratitude et de notre entier dévoue-
ment.

A MES MAITRES DES FACULTES DE LYON
ET DE MARSEILLE,

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE
DE SANTE MILITAIRE ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE

AVANT-PROPOS

Les intoxications par le bromure de méthyle identifiées au début de ce siècle, se sont multipliées considérablement dans ces dernières années, suscitant de très nombreuses études toxicologiques, cliniques et anatomo-pathologiques. Par sa séméiologie particulière, ses différents modes d'évolution, ses données anatomo-cliniques, cette intoxication soulève des points captivants de neuropathologie générale.

Le Médecin Lieutenant-Colonel Gallais, Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique à l'Ecole du Service de Santé des Troupes Coloniales et Médecin-Chef du Centre Neuro-Psychiatrique de la IX^{me} Région a bien voulu nous communiquer tous les documents relatifs à une épidémie d'intoxications survenue dans une unité militaire de transport, dont il a pu élucider la cause et étudier d'une manière assez approfondie le mécanisme de développement.

Grâce à ces documents variés d'un intérêt considérable portant sur neuf cas dégressifs d'intoxication par le bromure de méthyle, il a été possible de saisir certaines modalités peu étudiées du mécanisme de cette intoxication, quelques aspects cliniques particuliers et enfin de recueillir l'étude anatomique d'un cas ainsi que des modifications électro-encéphalographiques.

Ces dernières perturbations sont intéressantes à plus d'un titre : diagnostic, pronostic, prophylaxie.

Notre propos sera de deux ordres :

Nous ferons dans la première partie de ce travail, la mise au point actuelle des données générales connues de cette intoxication avant de rapporter dans un second temps, neuf observations inédites d'intoxication par le bromure de méthyle et d'en étudier les manifestations diverses et peu connues dont la vulgarisation pourrait s'avérer utile dans l'industrie et parmi les utilisateurs éventuels de ce produit.

I^{re} PARTIE

HISTORIQUE

L'intoxication par le bromure de méthyle, jadis rare, resta longtemps dans le domaine des curiosités.

Jusqu'en 1930, les cas se réduisaient à 27, dont 5 douteux, presque tous observés en Allemagne.

Les premières intoxications par le bromure de méthyle furent découvertes chez des ouvriers travaillant à la fabrication de l'antipyrine.

En 1901, Jacquet (29) rapporta en Allemagne le premier cas certain d'intoxication chez un ouvrier employé à la préparation de l'antipyrine. Il observa chez cet homme soumis par intervalles réguliers à de faibles concentrations de bromure de méthyle des vertiges, de l'asthénie et de légers troubles visuels.

Deux autres ouvriers exposés pendant quatre semaines à des vapeurs de bromure de méthyle présentèrent en outre des troubles psychiques à type confusionnel.

En 1910, Bing (5) observe en Suisse deux cas semblables et note chez ces malades des tremblements, une démarche ébrieuse, un signe de Romberg.

En 1915, toujours en Allemagne, Floret (20) rapporte avec trois autres cas un fait nouveau : la possibilité d'une réaction retardée au toxique.

Steiger (62) en 1918 observe un cas d'intoxication où divers troubles neurologiques : convulsions, parésies des membres inférieurs, hallucinations, s'accompagnaient d'une insuffisance rénale importante.

En 1920, Loeffler et Rutimeyer (36), puis Rohrer (57) signalent des intoxications suraiguës caractérisées par l'installation rapide d'un état de mal comitial avec des crises subintrantes et évoluant rapidement vers la mort. Les autopsies pratiquées ne montrèrent pas de lésions macroscopiques pouvant expliquer ces décès.

Après Goldschmidt et Kühn (26) qui rapportent une série de cas en 1920, paraît en 1921 dans la thèse de Jeanneret (31) inspirée par le Docteur Mazel la première observation française d'intoxication par le bromure de méthyle.

Il s'agissait d'un contremaître d'usine qui, travaillant à la fabrication de l'antipyrine, subit une véritable série d'intoxications. Chaque contact du sujet avec des vapeurs de bromure de méthyle entraînait de la somnolence, une asthénie considérable et des troubles du caractère. Ces troubles devenaient plus marqués après chaque intoxication. Ils disparurent complètement lorsque le sujet fut soustrait aux vapeurs toxiques.

A partir de 1930 on observe une nette augmentation du nombre des intoxications, car le bromure de méthyle se substitue de plus en plus au tétrachlorure de carbone dans l'industrie des extincteurs d'incendie.

Tietze (64), puis Glaser (25), en 1933 publient chacun un cas d'intoxication par le bromure de méthyle chez des ouvriers affectés au remplissage d'extincteurs d'incendie.

En 1936, De Morsier et Steinmann (44), étudiant deux cas dont l'un évoluait depuis plus de onze ans sous la forme de crises convulsives espacées, attirent l'attention sur la gravité des séquelles éventuelles de cette intoxication.

Mackie (37), puis en 1939 Duvoir, Fabre et Layani (19) signalent, toujours dans l'industrie des extincteurs d'incendie, de nouveaux cas d'intoxications aiguës et inspirent la même année la thèse de Bertin (2).

En 1941, H. Roger et Hawthorn (53) font une revue générale de la question et inspirent la thèse de Palacci (47).

A côté des intoxications graves, les auteurs insistent sur la fréquence des troubles frustes, trouvés au cours d'intoxications collectives par le bromure de méthyle.

A partir de 1940, les observations et les mémoires se multiplient. Nous citerons rapidement la communication de Pagniez et Plichet (46) à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1942, celle de Thiebaut, Daum et Henrot (63) qui discutent la valeur de certains symptômes striés observés chez un malade ; le mémoire très documenté sur le plan clinique de L. Michaux, Courchet et Lechevallier (41) à propos de sept observations d'intoxications en atelier (1944), en Angleterre l'article de Carter (9).

En 1946, Duvoir et Dérobert (18), puis Kohn-Abrest, Dérobert et Truffert (33), se sont particulièrement intéressés aux recherches toxicologiques et anatomo-pathologiques et tirent de leurs travaux des conclusions identiques aux résultats d'expérience des auteurs américains Irisch, Adams, Spencer et Rowe (28).

Plus près de nous, Courchet (11) dans une thèse inspirée par L. Michaux, présente une revue d'ensemble de l'intoxication, insistant sur la séméiologie tout à fait particulière de cette intoxication.

Dechaume, Bourrat et Schoët (12), puis H. Roger et Lena (56) (1948) étudient chacun deux cas d'intoxications collectives, décelée l'une dans une fabrique d'extincteurs d'incendie, l'autre au cours d'une désinsectisation.

En 1950, Kissel, Bassot et Barbier (32) signalent pour la première fois des perturbations électro-encéphalographiques chez un malade intoxiqué par des vapeurs de bromure de méthyle.

Ces perturbations ont été retrouvées et étudiées par le Professeur Gallais et ses collaborateurs lors d'une intoxication collective par le bromure de méthyle survenue en 1951 dans une unité de transport militaire et ont déjà fait l'objet d'une publication (21).

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET UTILISATIONS DU BROMURE DE MÉTHYLE

Le bromure de méthyle est un produit halogéné de substitution de la série aliphatique, de formule $\text{CH}_3 \text{ Br}$.

On l'obtient en faisant agir le sulfate de méthyle sur une solution aqueuse de bromure de potassium ou par action de l'acide bromhydrique sur l'alcool méthylique.

Il se liquéfie à 0° et bout à $4^\circ 5$. Il est donc très volatil et donne des atmosphères gazeuses stables et d'une forte densité (4 fois environ celle de l'air).

Selon l'opinion classique, le bromure de méthyle présente une odeur légèrement aliacée et n'irrite à faible concentration ni les voies respiratoires supérieures ni la conjonctive. En fait, comme on a pu l'observer dans un grand nombre de cas, le bromure de méthyle est pratiquement inodore à faible concentration alors qu'il peut manifester sa présence par quelques troubles mineurs : picotement nasal, larmolement.

Enfin, en dehors de leur toxicité que nous étudierons plus loin, les vapeurs de bromure de méthyle sont extrêmement pénétrantes et corrosives : elles traversent rapidement les vêtements mais aussi les cuirs, provoquant des accidents cutanés à type de brûlures et évoluant sous la forme d'érythème, puis de phlyctènes. D'une enquête personnelle pratiquée auprès d'organismes spécialisés dans la fabrication et l'emploi des extincteurs au bromure de méthyle il ressort que le bromure de méthyle, à l'air humide, attaque rapidement l'aluminium par suite de la formation d'acide bromhydrique, d'où les efflorescences constatées sur l'étui en aluminium d'un extincteur brisé.

Il faut insister aussi sur les difficultés de stockage du bromure de méthyle. Ce produit, très volatil, ne peut être conservé réellement en sécurité que dans des réservoirs soudés. Les fabricants ayant eu l'occasion d'utiliser les robinets des meilleures marques étrangères et françaises n'ont pu cependant obtenir une étanchéité parfaite et suivie. En outre le bromure de méthyle laisse dans les cana-

lisations et robinets une trace parfois légèrement cristallisée qui rend perméable les meilleures vannes en les empêchant de se refermer complètement. On a pu observer des réservoirs de 2 kilos de bromure mettre plusieurs semaines à se vider, mais le résultat final (extincteurs vides ou sans pression) bien que long, finissait par être atteint.

Vapeurs toxiques, vapeurs lourdes, vapeurs pénétrantes, sont les caractéristiques du bromure de méthyle et expliquent la genèse de la plupart des intoxications en apparence inexplicées et la difficulté des enquêtes et des expertises.

*
**

Depuis sa découverte à la fin du siècle dernier, la gamme des emplois du bromure de méthyle s'est notablement élargie. Ses utilisations furent d'abord essentiellement industrielles. On l'employa successivement dans la fabrication des couleurs, notamment dans l'utilisation des dérivés du rouge et du vert d'aniline, puis dans la préparation de l'antipyrine où il sert à méthyler la pyrazolone.

Du fait de son incombustibilité aux basses températures et de sa très grande volatilité, entraînant un important refroidissement, le bromure de méthyle est un puissant extincteur d'incendie. Aussi, à partir de 1930, remplace-t-il dans cet usage le tétrachlorure de carbone, ce qui va multiplier le nombre des intoxications et les faire déborder de la vie professionnelle dans la vie courante.

L'industrie du froid a de même bénéficié de la grande volatilité et de la liquéfaction aisée du bromure de méthyle.

Enfin la haute toxicité du bromure de méthyle l'a fait préconiser, depuis une dizaine d'années, pour la dératisation des locaux d'habitation, des navires et des ateliers et pour la désinsectisation des produits alimentaires. Il agit à tous les stades du développement des insectes, ne laisse pas d'odeur perceptible et n'explose que difficilement à l'air. Cet usage s'est particulièrement développé aux Etats-Unis pour le traitement des fruits, légumes et farines.

TOXICOLOGIE

DU BROMURE DE MÉTHYLE

ETUDE EXPERIMENTALE.

La multiplication des cas connus d'intoxication par le bromure de méthyle devait attirer l'attention des physiologistes et des toxicologues et provoquer de nombreuses recherches expérimentales.

Les différents auteurs ont tous utilisé dans leurs expériences l'inhalation de vapeurs de Br. CH₃ comme processus d'intoxication.

Sayers, Yant, Thomas et Berger (59) ont constaté chez le cobaye soumis à l'inhalation de bromure de méthyle une perte de l'équilibre, une augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire avec accélération du pouls et de la respiration, enfin des convulsions qui précèdent la mort.

Des recherches expérimentales très précises ont été effectuées en 1930 par Kohn-Abrest et montrent que les vapeurs de bromure de méthyle sont extrêmement toxiques pour le cobaye.

— 80 à 100 mgr. par litre d'air produisent en 12 minutes la narcose complète et la mort en 15 minutes ;

— 25 mgr. par litre d'air (soit 1/200 de centimètre cube en volume), produisent la narcose en 1 heure environ.

L'animal retiré de la cloche à ce moment succombe deux heures et demie après.

— 10 à 12 mgr. par litre d'air (soit environ 1/400 de cm³ en volume), ne montrent aucun effet apparent en 1 heure. Toutefois l'animal succombe quelques heures après avoir été retiré de l'atmosphère toxique.

En bref, ces expérimentations démontrent que le bromure de méthyle agit mortellement en quelques minutes à raison de 1/50 dans l'air (80 à 100 mgr. par litre), en 1 heure avec 1/200 de centimètre cube à 1/400 (20 à 10 mgr.).

Dans les atmosphères à 1/200, le début de l'intoxication ne s'accuse par aucun symptôme net et la mort survient par congestion pulmonaire plusieurs heures après le retrait du milieu délétère.

Au contraire, dans les atmosphères plus concentrées en toxique, des accidents se manifestent rapidement avec vive excitation, irritation des yeux et des muqueuses, puis la narcose succède aux phénomènes convulsifs.

Des recherches ultérieures effectuées par Irisch, Adams, Spencer et Rowe (28), il ressort que la durée de l'exposition au toxique est aussi un facteur important.

Ces expériences pratiquées sur de nombreux animaux de laboratoire (en particulier des cobayes, des rats, des lapins et des singes) montrent que l'animal tolère mieux les hautes concentrations de toxique pendant un temps très court que les concentrations basses en inhalations prolongées.

C'est ainsi que 10 mgr. par litre d'air sont supportés 24 minutes par le rat et 1 heure par le lapin, mais lorsque l'exposition est plus longue, il se produit une grave irritation des poumons et lorsque les animaux sont retirés de l'atmosphère, il se développe une broncho-pneumonie typique amenant la mort plusieurs jours après l'exposition.

Pour des concentrations plus basses les lésions du poumon sont moins graves, mais on note des symptômes de nature fonctionnelle, le rat manifeste une extrême excitabilité suivie d'une activité violente avec tremblement musculaire tandis que le lapin présente une paralysie des extrémités. Une simple exposition de 12 à 24 heures dans une atmosphère 0 mgr. 5 de bromure de méthyle par litre d'air entraîne la mort de ces animaux.

D'autres animaux ont été exposés 8 heures par jour, 5 fois par semaine à des atmosphères à teneur moins élevée en bromure de méthyle. A la concentration de 0 mgr. 42 par litre, quelques rats meurent entre la première et troisième semaines. Ceux qui subissent le traitement pendant cinq mois présentent des signes d'intoxication : spasmes des extrémités, convulsions et une faible croissance. Les cobayes sont plus résistants.

Une teneur de 0 mgr. 25 par litre est tolérée pendant 6 mois par le rat, par contre 25 % des lapins présentent de la paralysie des extrémités, mais se remettent rapidement lorsqu'ils restent soustraits à l'atmosphère en question. Les singes la supportent pendant cinq semaines au moins, certains sont atteints de paralysie après 3 mois, mais ils se remettent rapidement.

Il faut descendre à 0 mgr. 065 par litre pour que tous ces animaux puissent supporter cette atmosphère pendant 6 mois sans présenter de troubles.

Parmi les autres processus utilisés dans l'intoxication expérimentale, nous ne trouvons dans la littérature qu'une expérience de Dudley (17). Celui-ci a fait ingérer à divers animaux de laboratoire du bromure de méthyle et a trouvé que des doses de 60 à 67 mgr. par kilo de poids sont nécessaires pour entraîner la mort par cette voie.

TOXICITE POUR L'HOMME.

Les doses toxiques chez l'homme n'ont pas été, jusqu'à maintenant, exactement précisées. La mort se produit en quelques minutes si la teneur de l'atmosphère est égale à 1 partie pour 100. La dose toxique minima est certainement faible, des intoxications aiguës s'étant produites avec moins de 10 mgr. par litre d'air et dans des locaux où n'était perçue aucune odeur spéciale. (Mazel, Bourret et Roche) (38).

Cependant, les phénomènes morbides observés chez l'homme ne se limitent pas à des troubles d'ordres généraux provoqués par l'inhalation de vapeurs toxiques. Le bromure de méthyle à l'état pur ou sous la forme de vapeurs concentrées, mis au contact des téguments, détermine des lésions locales. Celles-ci affectent le plus souvent la forme d'un erythème qui se complique dans les dix-huit à vingt heures de phlyctènes.

L. Dérobert (16) rapporte le cas de quatre sujets qui, douze heures après avoir manipulé des extincteurs d'incendie, accusèrent tous les quatre des sensations de brûlures, des démangeaisons au niveau de toutes les parties découvertes : visage, cou, mains et avant-bras. Puis, rapidement, apparurent, sur les téguments qui avaient pris une vive coloration rouge, des phlyctènes banales, nombreuses, de quelques centimètres de diamètre, remplies d'une sérosité limpide. Aucun symptôme général ne fut relevé dans les jours suivants et les phlyctènes disparurent sans laisser de cicatrices. Cet auteur pense qu'il est plausible que les lésions cutanées soient dues à des produits d'oxydation qui se formeraient lorsque le bromure de méthyle est projeté sur un foyer d'incendie.

De même, Schifferli (60) et Mackie (37) ont observé des brûlures importantes des téguments chez des ouvriers travaillant au remplissage d'extincteurs d'incendie. Cependant, malgré l'emploi d'un masque protecteur, des troubles divers évoquant le tableau d'une intoxication générale furent notés chez ces sujets. Le défaut d'étanchéité des masques protecteurs expliqua par la suite les troubles ressentis par ces ouvriers.

A la lumière des différentes observations et en particulier lors des intoxications collectives, un point paraît certain, ce sont les grandes différences de susceptibilité individuelle rencontrées par de nombreux auteurs vis-à-vis du toxique. Dans un même groupe d'ouvriers intoxiqués dans des conditions identiques, les uns ne présenteront que des troubles légers alors que d'autres seront atteints de graves séquelles neurologiques. Duvoir, Fabre et Layani citent le cas de deux ouvriers qui, après inhalation de bromure de méthyle, présentèrent des crises comitiales subintrantes et succombèrent rapidement dans le coma, alors qu'un ouvrier travaillant avec les deux précédents et placé dans les mêmes conditions, n'en ressentit aucun trouble.

Il semble donc difficile de définir même approximativement la dose léthale de bromure de méthyle chez l'homme. Comme le montre l'expérimentation, le degré d'intoxication varie non seulement avec la concentration du toxique dans l'air, mais aussi avec la durée de l'exposition, le plus souvent impossible à déterminer exactement.

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE :

En raison de son extrême volatilité la mise en évidence du bromure de méthyle dans les viscères est très délicate. Dans la plupart des cas d'intoxication par le bromure de méthyle et autres narcotiques halogénés, la mort survient alors que toute trace du produit en nature a déjà disparu des viscères (ce qui a lieu 20 heures après la dernière absorption). Aussi la recherche du bromure de méthyle par pyrolyse étant improbante, Kohn-Abrest et Fabre se sont attachés à retrouver le bromure, fixé sous forme de bromures alcalins dans les organes et représentant un produit de transformation du bromure de méthyle. Ces auteurs, après distillation des organes dans une solution acidulée à l'acide tartrique à 80°, ont pu doser le taux de brome non volatil. Il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats du taux normal du brome dans les viscères qui est très faible : il ne dépasse pas chez l'homme 4/10 à 5/10 de milligramme par 100 grammes de poumon, alors que ce taux peut dépasser 10 milligrammes dans les intoxications graves.

ÉTUDE CLINIQUE

DEBUT DE L'INTOXICATION.

Le début de l'intoxication peut être brusque ou progressif.

Brusque : il est le fait en général d'intoxications massives d'emblée au cours du remplissage des extincteurs d'incendie ou de leur manipulation, pendant la désinfection d'un local, enfin dans tous les cas où l'emploi de doses importantes de bromure de méthyle ne s'accompagne pas de précautions spéciales.

De nombreux auteurs ont signalé l'existence d'un intervalle libre entre l'inhalation du toxique et l'apparition des accidents. Cet intervalle libre serait fréquent : 25 fois sur 35 accidents et sa durée est variable : 2 heures à 72 heures (Courchet).

Le début est le plus souvent progressif : 4 fois sur 6 pour Dechaume (12), 6 fois sur 7 pour Michaux, Courchet et Lechevalier (47). Il semble être le fait d'une intoxication lente et progressive : perte de l'étanchéité des joints de l'extincteur d'incendie, fuite de gaz nocif dans une pièce voisine au cours d'une désinsectisation, inefficacité de certains masques protecteurs, etc...

Signes généraux et signes fonctionnels sont intimement mêlés au début. Ils ont été trouvés chez 31 personnes par Watrous (65) dans une usine de Br. CH₃ où travaillaient 90 ouvriers.

Nous signalerons donc par ordre de fréquence :

— **L'asthénie** : Elle est fréquente, on peut même dire qu'elle existe toujours. Elle est plus ou moins intense. Elle affecte surtout les membres inférieurs. Le malade se rend compte d'une fatigabilité progressive qui l'empêche d'accomplir des travaux qu'il exécutait sans effort auparavant. Cette asthénie est aussi bien physique que psychique (sensation de tête vide, besoin de tranquillité intellectuelle). Elle est aussi très précoce, un des premiers symptômes qui a inquiété le malade et dont il garde le souvenir.

— **Les céphalées** : Sont précoces, très intenses, discontinues, sans caractères bien définis. Elles apparaissent plus fréquemment dans la journée et persistent très longtemps pendant la convalescence.

— **Des sensations vertigineuses** font aussi partie du tableau du début de l'intoxication. Ce ne sont pas des vertiges rotatoires typiques, mais une sensation ébrieuse, une impression bizarre de déséquilibre, telle que le malade est obligé de marcher les jambes écartées pour élargir son polygone de sustentation ou de s'appuyer contre un mur de peur de tomber.

— On trouve aussi dans un quart des cas de l'obnubilation et des troubles légers du psychisme. La somnolence est un détail qui frappe aussi bien le malade que son entourage. L'idéation est perturbée, le malade répond lentement avec effort et d'une manière incorrecte aux questions posées.

Les malades signalent souvent aussi un état complexe, fait d'irritabilité, d'émotivité, d'anxiété, de fatigabilité intellectuelle.

— La dysarthrie a été signalée (Cade et Mazel) (8). Elle a une allure spéciale : bredouillement, achoppement sur certains mots, suivie quelquefois d'une débâcle logorrhéique. Selon certains auteurs elle s'accompagnerait de contorsions spasmodiques des muscles péri-buccaux.

— L'hyperacousie douloureuse a été signalée par Michaux et retrouvée par de nombreux auteurs.

— Les troubles visuels se voient quelquefois au début : asthénopie, sensation de brouillard devant les yeux, anisocorie.

— Les troubles vaso-moteurs sont peu connus. Ils sont signalés cependant. Ramond et Lacorne (51) rapportent un cas d'intoxication avec des convulsions associées à des troubles vaso-moteurs importants du visage, des membres supérieurs et de la partie supérieure du thorax rappelant la crise nitritoïde. De même Gayral (24) note chez un malade un aspect vermillon foncé des téguments du visage, s'arrêtant brusquement au niveau du col. Cette congestion intéressait aussi les conjonctives et les muqueuses buccale, pharyngée et laryngée et elle persistait encore 10 mois après l'apparition des accidents.

PERIODE D'ETAT.

Dans un grand nombre de cas par suite de la faible concentration de l'atmosphère en bromure de méthyle ou d'inhalation discontinues du toxique, les troubles observés ne dépassent pas ce stade de début et régressent lentement si le malade est soustrait à temps de l'atmosphère toxique. Sinon, après une période plus ou moins longue, les troubles que nous avons cités font place à des syndromes, complexes quelquefois, mais bien définis et qui signent la phase d'installation de l'intoxication.

I. — Le **syndrome cerebello-labyrinthique** est certainement le plus fréquent. On le rencontre environ dans 50 % des cas.

— Nous citerons rapidement les vertiges et les sensations de déséquilibre que ressentent très souvent les malades au début de l'intoxication.

— La démarche ébrieuse est un signe qui frappe dès le début de l'examen. Le malade titube, écarte les jambes, semble hésiter à chaque pas, et prend soin de s'assurer de la proximité d'un point d'appui avant d'entreprendre quelques pas. On ne s'étonnera donc pas que cette démarche ébrieuse jointe à la dysarthrie et aux troubles psychiques fasse quelquefois soupçonner ces malades d'abus éthyliques.

— Le nystagmus est un symptôme rare. Nous n'en avons trouvé que 3 observations : Mazel et Jeanneret (31), Tietze (64), H. Roger (53).

— On note quelquefois une hypotonie manifeste à l'état de repos ainsi que de l'adiadococinésie et de l'hypermétrie objectivées par les différentes épreuves de coordination.

— Le tremblement intentionnel existe mais il a un caractère tout à fait spécial. Le cas princeps a été publié par H. Roger et Hawthorn, en 1941 après une intoxication au bromure de méthyle. Le malade présentait alors du coma avec des crises Jacksonniennes brachiales droites, des myoclonies et surtout « un tremblement intentionnel avec dysmétrie et hypermétrie, qui diffère de celui de la sclérose en plaques par l'hypertonie qui accompagne la fin de l'acte. Un peu comme dans la pseudo-sclérose de Wesphal-Strumpell, la main se crispe et se cabre avant d'arriver à attraper un objet et si elle l'a saisi, elle ne peut se décontracter que par saccades ». Par la suite, Raymond et Lacorne, Pagniez et Plichet-Savy, Lugand et Picot-Michaux, Courchet et Lechevallier retrouveront ces phénomènes.

Thiebaut, Daum et Henrot (63) décrivent ainsi ce tremblement :

« Il n'existe pas lorsque les muscles sont au repos, il commence à apparaître très atténué dans l'effort musculaire statique, il est encore peu marqué dans l'exécution des mouvements grossiers, il atteint son maximum d'intensité dans l'exécution des mouvements délicats à tel point que le malade ne peut boutonner ses vêtements ni porter un verre à sa bouche sans le renverser, ni écrire. Au cours de ces diverses tentatives surviennent des contractions musculaires spasmodiques oppositionnistes, d'où brusques refus et embardées.

« L'émotion aggrave ces troubles au maximum, il en est de même pour l'épreuve du geste accompagnée par un tiers. »

Michaux souligne aussi l'allure post-kinétique de ce tremblement « dans la manœuvre du doigt sur le nez, le doigt gagne le but sans crochet, mais ne peut s'y maintenir qu'après des oscillations qui durent cinq à huit secondes ».

Ce tremblement kinétique et post-kinétique persiste dans le temps. Quelques malades revus plusieurs années après le début de l'intoxication montraient des troubles de la coordination toujours très prononcés.

— L'ataxie avec signe de Romberg est signalée par Bing (5), Tietze (64) et par Duvoir (19), mais les réflexes rotuliens et achilléens étant vifs, il est difficile d'en faire un cas de pseudo-tabès et Palacci (47) la rattache au syndrome cérébello-labyrinthique.

II. — Le syndrome myoclonies-épilepsie. — Il est particulier à l'intoxication par le bromure de méthyle et donne lorsqu'il est présent une physionomie spéciale à la clinique de cette maladie.

Ce syndrome paraît moins fréquent que le précédent. Il accompagne presque toujours les intoxications aiguës ou se voit souvent chez des sujets qui, sensibilisés au bromure de méthyle et présentant déjà quelques troubles mineurs, inhalent une atmosphère plus concentrée en toxique que celle qu'ils supportent d'habitude.

Nous analyserons séparément les deux éléments de ce syndrome :

Les crises comitales sont suivies ou précédées par les secousses cloniques.

Dans quelques cas ce sont des crises comitales typiques avec perte de conscience, phase tonique puis clonique, accompagnées de morsure de la langue, d'émission d'urines, de sueurs abondantes et suivies d'une obnubilation assez importante. Ces crises comitales ont tendance à se rapprocher pour former, pendant une période qui ne dépasse pas quatre jours en général, un véritable état de mal épileptique de fâcheux pronostic. La mort survient fréquemment sans que le malade soit sorti du coma. Dans le cas contraire, le malade reprend progressivement conscience et les crises diminuent de fréquence pour disparaître complètement au bout de quelques semaines.

Les crises Bravais Jacksoniennes sont les accidents épileptiques les plus fréquemment observés. Elles succèdent quelquefois à des crises généralisées (L. Michaux) (41). Elles sont à début brachial, ne touchent guère la face et s'accompagnent souvent cependant de perte de connaissance. Elles ont aussi tendance, dans quelques cas (L. Michaux, Courchet et Lechevallier) (41) à devenir permanentes et réalisent un tableau d'épilepsie partielle continue.

Ces crises épileptiques ne présentent pas toutes une allure classique. Certaines sont particulières par leur élément tonique très im-

portant : rigidité du bras droit, contracture généralisée avec opisthotonos (Tietze (64), Lœffler et Rutimeyer (36)). D'autres par leur mode d'apparition : dans une observation de Dechaume, Bourrat, Schott et Buffard (12), la simple mobilisation de la main droite provoquait des secousses cloniques d'abord du membre supérieur droit, puis de la face sans que le malade montre le moindre trouble de la conscience. Ces crises comitiales persistaient depuis quatre ans dans un cas de H. Roger, depuis onze ans chez un patient de De Morsier et Steinmann (44).

Les myoclonies sont fréquentes. Elles ont été observées par de nombreux auteurs (Morsier et Steinmann (44), Duvoir, Fabre et Layani (19), Roger et Hawthorn (53), Gaultier (23), Ramond et Lacorne (47)). On les trouverait dans un tiers des cas. Elles se produisent aussi bien pendant les crises que dans leurs intervalles. Dans les formes comateuses d'emblée, on note un phénomène spécial : ce sont de brusques secousses cloniques entraînant de petits mouvements de flexion et d'extension des doigts. La première observation en a été faite par Roger et Hawthorn. Elles ont été retrouvées par plusieurs auteurs et M. Michaux les retrouve 5 fois sur une série de 7 malades. Elles sont plus ou moins régulières, de faible amplitude et de rythme assez rapide. Elles sont localisées le plus souvent aux trois premiers doigts de la main droite et M. Michaux en fait un signe précoce de diagnostic dans les formes comateuses. On peut aussi les rencontrer au début de l'intoxication. Une malade observée par H. Roger a signalé des myoclonies localisées à l'index droit quelques jours après l'inhalation du toxique. Associés à ces myoclonies, on trouve souvent des mouvements anormaux spontanés d'allure cloréo-athétosique. Ils sont très irréguliers et déclenchés souvent par des mouvements actifs ou passifs du membre.

III. — Le syndrome mental. — Tous les troubles déjà cités n'évoluent pas sur un fond mental complètement indemne. Déjà dans les prodromes nous avons signalé le caractère particulier de ces malades : irritabilité, anxiété, fatigabilité intellectuelle, phobies.

Au cours des formes graves, il n'est pas rare de constater des troubles psychiques importants :

Le syndrome confusionnel est le plus commun de tous ceux qui ont été signalés. Le sujet complètement désorienté, incohérent, logorrhéique, est en butte à des hallucinations visuelles (visions d'animaux, d'insectes) ou motrices (sensation de déplacement dans l'air).

Cependant, De Morsier et Steinmann signalent un cas où l'épisode confusionnel était exempt de toute hallucination et ce fait n'est pas rare, car on le retrouve dans plusieurs observations.

Une anxiété importante allant quelquefois jusqu'à la pantophobie (peur de rester seul, de traverser la rue), une agitation intense nécessitant quelquefois l'internement complètent ce tableau.

Cet épisode de confusion aiguë persiste peu de temps et tout rentre dans l'ordre, en général au bout d'une semaine. Le malade garde une amnésie totale de son état confusionnel.

Les états de dépression mélancolique avec leur symptomatologie habituelle : tristesse, souffrance morale, anxiété, idées de suicide, inertie intellectuelle sont rarement signalés.

Quelques troubles mentaux peuvent persister réalisant de véritables séquelles : déchéance mentale (Duvoir, Fabre et Layani) (19), perte de la mémoire (Bertin) (2), troubles caractériels (Roger et Hawthorn) (53).

IV. — Les troubles oculaires. — Les troubles oculaires se rencontrent dans environ un tiers des cas, surtout au cours des formes légères d'intoxication (Brayelle) (6). Ils apparaissent après une période de latence d'une durée variable. Le toxique agit soit :

— par action externe en provoquant des brûlures palpébrales et des conjonctivites ;

— le plus souvent par inhalation en donnant alors des troubles variés.

L'acuité visuelle est touchée très précocement. De nombreux auteurs signalent de l'amblyopie. Les lettres paraissent brouillées (Jacquet) (29), la vue est trouble (De Morsier et Steinmann) (44). De la dyschromatopsie pour le vert est mentionnée par Duvoir.

A un degré plus élevé, nous trouvons l'amaurose. Elle fait souvent suite à l'amblyopie (Jacquet) (29), Duvoir, Fabre et Layani) (19), (Courchet) (11). Elle est transitoire et évolue lentement vers la guérison. On peut trouver également un tableau typique de névrite rétro-bulbaire. Nous citerons pour mémoire une observation de Dechaume, Bourrat, Schott et Buffard (12). Elle concerne un ouvrier d'une entreprise d'extincteurs. Ce malade, sans antécédents notables, se plaint d'une légère baisse de la vue, qui aurait pu être expliquée par un astigmatisme myopique, puisque après correction, l'acuité visuelle était de 10/10 pour les deux yeux.

Cependant, trois semaines après, le trouble est beaucoup plus accentué, l'acuité visuelle est alors de 1/10 à droite et 1/6 à gauche. L'examen du fond d'œil est négatif, mais il existe un scotome central avec perte de la vision pour les couleurs. C'est donc un tableau de névrite rétro-bulbaire bilatérale. Par ailleurs, l'examen neurologique est absolument négatif. L'interrogatoire montre que le bromure de méthyle est manifestement en cause.

Le malade, éloigné de l'atmosphère toxique, évolue rapidement vers la guérison.

Le fond d'œil est en général normal. Mais Steiger (62), H. Roger et Hawthorn (53) ont observé de petites suffusions hémorragiques sans hypertension de l'artère de la rétine.

Parmi les autres troubles, citons :

— Des troubles pupillaires ou de l'accommodation : Anisocorie, Parésie bilatérale de l'accommodation (Duvoir, Fabre et Layani), signe de Argyll et Robertson non spécifique (Michaux, Courchet et Lechevallier) (41).

— Des troubles de la motilité extrinsèque : Ptosis (Steiger), Diplopie (Cade et Mazel). Syndrome de Parinaud (Courchet) (11).

L'évolution de ces troubles est bénigne et favorable dans la majorité des cas.

Outre ces quatre syndromes majeurs, nous trouvons dans l'intoxication par le bromure de méthyle d'autres troubles de la série neurologique ; mais moins accusés et beaucoup plus rares. Ce sont des :

— Signes d'atteinte pyramidale :

L'épilepsie mise à part, les signes d'atteinte pyramidale selon les auteurs ne sont pas fréquents dans le tableau clinique de la maladie. Cependant, il existe des observations de monoplégie brachiale et de parésie des quatre membres (Bing) (5), Cade et Mazel) (8).

— Duvoir, Fabre et Layani ont observé un cas d'intoxication où les troubles de la parole ont empiré pour faire place à une aphasie complète. Cette aphasie aurait progressivement régressé un mois plus tard, évoluant par la suite vers la guérison complète. Cette aphasie s'accompagnait d'une monoplégie brachiale gauche et d'une amaurose.

— Troubles sensitifs :

A part les céphalées du début les troubles sensitifs passent au second plan. Ils sont très variés. Ce sont des troubles subjectifs : cénesthésies (impression de gonflement de la face, de tremblement abdominal, sensation de tiraillement des membres), paresthésies des extrémités, sensation de constriction thoracique.

— Les troubles objectifs existent aussi, en général hyperesthésie extrême (Michaux), mais aussi anesthésie (Cade et Mazel, Turlais).

La sensibilité profonde peut être touchée. Ceci a été observé par Watrous (65), Dejong (14), Carter et Meadows (9).

EXAMENS BIOLOGIQUES ET RECHERCHES DE LABORATOIRES :

Il est paradoxal de constater que si la clinique de cette intoxication est riche en symptômes et en troubles divers, par contre les examens et les recherches de laboratoire se sont révélés le plus souvent stériles.

— L'hémogramme est sensiblement normal.

— L'examen chimique et cyto-bactériologique des urines est négatif.

— La glycémie et le taux d'urée sanguine ne sont pas perturbés.

— Courchet retrouve dans la littérature trois cas d'acidose, dont deux étaient associés de glycosurie et d'hyperglycémie.

Par contre, Gaultier a observé une intoxication s'accompagnant d'hypoglycémie.

— Les examens cochléo-vestibulaires ne montrent pas de lésions évidentes de la VIII^{me} paire.

— La ponction lombaire a donné issue dans toutes les observations signalées, à un liquide d'apparence normale. Seul Loeffler et Rutimeyer trouvent un liquide légèrement rosé. On ne signale pas de perturbations chimiques ou cytologiques du liquide céphalo-rachidien.

— L'encéphalographie gazeuse a objectivé dans un cas (De Morsier et Steinmann) (41) une atrophie cérébrale.

EVOLUTION ET PRONOSTIC :

L'intensité et la gravité des troubles observés dépendant de nombreux facteurs : concentration du toxique dans l'atmosphère ambiante, durée de l'inhalation, âge des malades, sensibilité individuelle, on en déduira que l'évolution peut varier sensiblement si l'on prend des séries de malades placées dans des conditions différentes.

En effet, le taux de mortalité diffère notablement si l'on prend les statistiques des différents auteurs :

Courchet, en reprenant 54 observations, trouve une terminaison fatale dans un quart des cas. Sur une série de 13 cas d'intoxication par le bromure de méthyle, dont 7 collectifs, Michaux, Clercy et Lechevallier constatent deux décès. Dans une autre intoxication collective survenue dans une entreprise de désinsectisation, Roger, Roux et Lena (56) trouvent un cas mortel sur 21 intoxiqués.

Il est donc difficile de définir, même approximativement l'importance de la léthalité rencontrée dans cette intoxication. Il serait raisonnable de dire que ce taux est important dans les intoxications graves ou aiguës, approchant le quart ou le tiers des cas, pour diminuer considérablement dans les formes moins graves et disparaître complètement dans les intoxications légères ou frustes.

Les séquelles observées dans les suites immédiates ou tardives ne sont point négligeables.

L'opinion classique, en accord avec Duvoir, attribuait à l'intoxication par le bromure de méthyle, une évolution fatale rapide dans les formes aiguës une guérison, parfois précoce dans les autres cas, le plus souvent complète et sans séquelles.

Cependant, dès 1942, Pagniez et Plichet constatent que les signes cliniques peuvent persister des mois après le début de la maladie et insistent sur le fait que ces troubles ont une allure pithiatique mais que, en fait, ils résistent à la suggestion.

En 1944, Michaux et ses collaborateurs parlent d'une évolution progressive affirmée dans leur cas par l'apparition ultérieure d'un signe d'Argyll Robertson.

En 1948, Dechaume et ses collaborateurs se rapprochent de ce point de vue. Sur 6 malades qu'ils ont pu observer, 3 présentent encore des signes cliniques 12 à 15 mois après la fin de l'intoxication.

Parmi les séquelles observées, signalons :

— Les troubles de la coordination et de la marche qui sont fréquents et durables. Ils rétrocedent très lentement et persistent quelquefois donnant une allure chronique à la maladie (Dechaume et ses collaborateurs (12), Kissel, Bassot, Barbier et Arnould (32), Michaux et ses collaborateurs.

— Les crises convulsives dépassent rarement la période aiguë de l'intoxication. On ne signale guère, comme exception, qu'un cas de De Morsier et Steinmann où le sujet intoxiqué en 1923 présentait encore des crises comitales onze ans après. Cependant, un des malades de H. Roger faisait encore des crises comitales quatre ans après son intoxication.

— Les mouvements anormaux, de type choréo-athétosique, persistent plus longtemps et gênent le malade dans ses occupations habituelles.

— Les troubles oculaires, les vertiges disparaissent avant les signes moteurs, par contre la diminution de la vision est parfois plus tenace.

— Les séquelles mentales ont été peu étudiées et sont parmi les plus communes. Ce sont surtout des modifications du caractère

et de l'affectivité, souvent très prononcées. Le sujet reste souvent irritable, phobique, anxieux, apathique. On ne note pas en général de troubles des fonctions supérieures de l'intelligence.

— Notons enfin des dystonies neuro-végétatives persistantes chez quelques-uns de ces malades : cyanose et hypersudation des extrémités (Dechaume) (12), congestion du visage (Gayral) (24).

— **Le pronostic** découle en grande partie de ce qui a été dit plus haut. Il est bon à la période des prodromes et dans les formes légères qui guérissent complètement en deux ou trois semaines.

L'avenir des formes moyennes et des formes graves, lorsque le pronostic vital n'est plus en cause, est souvent obscurci par des séquelles particulièrement gênantes.

Le pronostic paraît dépendre aussi de l'âge des malades.

Le jeune âge semble particulièrement prédisposé aux atteintes du toxique.

Savy, Lugaud et Picot (58) rapportent un cas d'intoxication familiale due à une fuite du toxique au cours de la désinsectisation d'un appartement où se trouvaient 5 personnes : le père, la mère, deux jeunes enfants et un nourrisson. Les trois enfants décédaient le soir même de l'intoxication alors que les premiers troubles n'apparurent que le lendemain chez le père et la mère.

Gaultier (23) rapporte un cas semblable. A la suite d'une fuite du bromure de méthyle provenant d'un extincteur défectueux, le père, la mère et une fillette de 19 mois furent intoxiqués. L'enfant mourut dans le coma, tandis que les parents ne présentaient des crises convulsives que le jour suivant.

Ajoutons que les sujets âgés semblent payer aussi un lourd tribut à la maladie et être frappés de nombreuses séquelles.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La contribution de l'anatomie pathologique à l'étude de l'intoxication par le bromure de méthyle resta, jusqu'à une vingtaine d'années environ, relativement peu importante.

Les rares autopsies pratiquées dans quelques cas mortels donnèrent des résultats variables et d'une importance peu considérable.

En 1920, Loeffler et Rutimeyer (36) pratiquent l'autopsie d'un ouvrier travaillant depuis deux ans à la fabrication de bromure de méthyle et qui, par suite d'une fuite du toxique, présenta un état de mal comitial. Le malade mourut en quelques heures dans le coma. Les auteurs ne trouvèrent pas de lésions microscopiques pouvant expliquer la mort.

La même année, Rohrer (57) pratiquant l'autopsie d'un ouvrier décédé dans des conditions identiques ne trouve aucune lésion anatomique importante. A peine signale-t-il l'odeur particulière de tous les organes et surtout du foie, sans plus préciser d'ailleurs.

Cade et Mazel (8) signalent, en se rapportant au cas de Rohrer, que l'examen anatomo-pathologique est souvent négatif, et ajoutent que des examens en série montreraient sans doute des lésions hémorragiques de l'encéphale dans les formes graves.

Duvoir, Fabre et Layani en 1937 donnent une description plus précise des lésions rencontrées au cours de deux autopsies et insistent les premiers sur la congestion intense des poumons et du foie, et sur l'aspect congestif plus léger des méninges et du cerveau.

L'examen histologique montra :

— une rupture des alvéoles pulmonaires et des modifications des bronches consécutives à la congestion des poumons.

— de l'hypérhémie des vaisseaux cérébraux et piemériens.

Par la suite, les observations et les travaux se sont multipliés. Citons en particulier, les communications de Duvoir et Dérobert à propos de deux intoxications mortelles — celle de Desclaux, Dérobert et Neudascher au sujet d'une triple intoxication mortelle —

l'étude histologique de Bruhin (7) sur un cas mortel consécutif à la manipulation de bromure de méthyle comme insecticide.

Signalons à l'étranger les communications de Orzechowski et Malorny (45) qui firent l'autopsie de deux ouvriers employés au remplissage d'extincteurs d'incendie, de Clarke, Reworth et Holling (10), de Mac Donald, Monro et Scott (42).

Les lésions observées par ces différents auteurs sont diffuses et sont loin d'expliquer les troubles rencontrés au cours de l'intoxication.

— Au point de vue macroscopique, il existe presque toujours aux poumons des lésions du type congestif avec dilatation des vaisseaux, hémorragies microscopiques, œdème alvéolaire. Le foie et les reins, à un moindre degré, présentent un aspect analogue auquel s'ajoute quelquefois une image de surcharge graisseuse.

Dans un cas de Mac Donald, Monro et Scott (42), on note des hémorragies sous-muqueuses généralisées à l'estomac et au duodénum.

Le cerveau œdémateux et congestionné est sillonné de vaisseaux dilatés et gorgés de sang.

Au point de vue histologique, les diverses lésions observées se résument ainsi :

Les poumons montrent des lésions complexes d'emphysème et d'œdème alvéolaire associées à des micro-infarctus et à des images de nodules leucocytaires péri-broncho-vasculaires.

Les trabécules hépatiques offrent souvent une architecture très altérée par dégénérescence de coagulation du cytoplasme et nucléolyse. Il existe une surcharge importante de pigments biliaires. Les cellules de Kuppfer sont abondantes et volumineuses. La dégénérescence graisseuse est parcellaire.

On trouve des micro-infarctus disséminés dans la pulpe rouge de la rate. On observe aussi de nombreux pigments d'érythrolyse intra-macrophagiques.

Les glomérules du rein sont intacts, les tubes contournés sont au contraire le siège d'une coagulation intense et généralisée avec nucléolyse. Il existe en outre une congestion inter-tubulaire sans hémorragie.

Le cerveau, le cervelet, les pédoncules cérébelleux, le bulbe, ne montrent pas, en dehors d'une congestion et d'un œdème pérircellulaire important, de lésions des cellules nobles.

Cependant, quelques auteurs (Desclaux, Dérobert et Neudacher) (Bruhin) (7), ont trouvé des images d'œdème cérébral géné-

ralisé, des altérations plus ou moins importantes des éléments cellulaires des noyaux gris centraux et du cortex. Ces lésions sont à type de dégénérescence graisseuse avec des inclusions pigmentaires, mais sans aucune systématisation.

Des recherches expérimentales entreprises sur des animaux de laboratoire ont donné des résultats analogues.

Merzbach (40) intoxique des chiens avec du bromure de méthyle. Ces animaux meurent rapidement après avoir présenté de la salivation et de la dyspnée. L'autopsie montre de l'œdème pulmonaire, des bronches et une trachée remplies de liquide mousseux.

En 1934, Beyne et Goett (3) expérimentent ce toxique sur des lapins et des chiens. Ces animaux présentent une dyspnée progressive, de la salivation, des vomissements, de l'incoordination du train postérieur.

L'autopsie des animaux décédés montre toujours de la congestion et de l'œdème pulmonaire ainsi qu'une dilatation du cœur droit.

Les lésions constatées par Sayers (59) à l'autopsie du cobaye après intoxication rapidement mortelle, sont les suivantes :

Congestion pulmonaire avec œdème et hémorragies, congestion hépatique avec altérations cellulaires importantes, lésions dégénératives du myocarde. Ces altérations sont particulièrement accusées chez les animaux qui succombent en moins de vingt-quatre heures.

En l'absence de documents anatomiques formels qui pourraient expliquer la genèse des troubles dus au bromure de méthyle, un grand nombre d'auteurs ont tenté d'établir par l'analyse clinique seule une localisation vraisemblable des troubles. Cette question a été discutée par H. Roger et Simonin (55) qui en font une critique détaillée.

« Les crises épileptiques seraient en faveur d'une lésion corticale mais on sait actuellement qu'elles sont souvent d'origine diencéphalique. Les cas d'épilepsie partielle continue plaident en faveur de ce dernier siège, à cause des myoclonies intercalaires aux paroxysmes convulsifs.

« L'association vertiges, nystagmus, tremblements a orienté quelques auteurs vers une atteinte cérébello-vestibulaire, mais la plupart des observations ne mentionnent pas de signes cérébelleux.

« Les troubles particuliers de la coordination, le tremblement spécial, les mouvements choréo-athétosiques pourraient se rapporter sinon au cervelet, tout au moins aux connexions cérébelleuses. Mollaret (40) pense que l'on pourrait rapprocher ces séquelles toxiques

du syndrome de la « dyssynergie cérébelleuse myoclonique » décrit par Ramsay Hunt, attribué par lui à l'altération du système dento-rubrique.

« Le rapprochement peut également être fait avec le syndrome du pédoncule cérébelleux supérieur, décrit par Charles Foix.

« D'autres auteurs faisant graviter les lésions autour de la même région incriminent soit le syndrome inférieur du noyau rouge de Claude, soit le syndrome supérieur du même noyau de Foix, Chiray et Nicolesco.

« Plus récemment, ont été suspectés le corps strié et ses formations connexes. Thiebault, Daum et Henrot (63) remarquent l'identité du tremblement intentionnel de l'intoxication par le bromure de méthyle et celui de la maladie de Westphal-Strumpell, dont les lésions siègent dans le putamen et le noyau caudé. Les mêmes spasmes oppositionnistes se rencontrent dans les deux maladies.

« Noël Peron et Dubois (48) insistent sur l'analogie de la dysarthrie avec celle des syndromes wilsonniens. Les troubles de la mimique qu'ils observent chez leur malade leur paraissent en rapport avec une note lenticulaire.

« La somnolence, si fréquente, pourrait être rattachée à une atteinte des centres végétatifs avoisinant le 3^me ventricule et les myoclonies à une atteinte striée.

La localisation exacte des lésions est donc encore très discutée. On peut cependant admettre, avec la plupart des auteurs, que la topographie lésionnelle englobe la partie supérieure du tronc cérébro-myoclonies à une atteinte striée. »

PATHOGÉNIE

La pathogénie de l'intoxication par le bromure de méthyle, en l'absence de documents anatomiques et biologiques précis, demeure encore des plus mystérieuse.

Les premiers auteurs, en particulier Jacquet, Rohrer, Jeanneret, expliquaient la prédominance des accidents nerveux par l'affinité du bromure de méthyle pour les graisses, notamment les acides gras saturés et les phospholipides dont le tissu nerveux est très riche.

Comme d'autres solvants des graisses, tels que le tétrachlorure de carbone et le chloroforme, le bromure de méthyle produit si l'intoxication est rapide, une narcose qui évolue rapidement vers le coma. Cependant, les facteurs chimiques de toxicité n'ont pas été bien définis. Les deux radicaux qui le composent, le radical brome et le radical méthyle ont tour à tour été accusés.

Jacquet (29) rendait le radical méthyle responsable des accidents, se basant sur des analogies existant avec les troubles constatés dans l'intoxication par l'alcool méthylique.

Jeanneret (31) est au contraire frappé par la similitude des accidents provoqués par le bromure de méthyle et les troubles rencontrés dans l'intoxication par le bromoforme et les bromures alcalins : céphalées, stupeur, ivresse avec titubation, tremblement, faiblesse des jambes, parfois dysarthrie et délire. Aussi, cet auteur accorde-t-il au radical brome un important facteur de toxicité.

L'intoxication par le bromure de méthyle, compte tenu des analogies signalées plus haut, est cependant bien caractéristique et il semble logique de l'attribuer à la molécule entière (H. Roger, 55).

Irisch, Adams, Spencer et Rowe (28), ont fait absorber simultanément à différents animaux de laboratoire du bromure de sodium et de l'alcool méthylique et n'ont obtenu aucun accident comparable à ceux que détermine à lui seul le bromure de méthyle, bien que le taux du brome atteigne alors dans le sang des concentrations élevées.

Miller et Haggard émettent l'hypothèse d'une hydrolyse partielle du bromure de méthyle dans le sang, ce qui expliquerait sa disparition rapide de la circulation. Une autre partie non modifiée

traverserait la paroi cellulaire et subirait le même processus d'hydrolyse. Pour ces auteurs, la libération intracellulaire de l'ion brome provoquerait de graves perturbations métaboliques, point de départ des accidents toxiques.

Cependant, une autre conception pathogénique soulevée par Duvoir, Fabre et Layani, semble avoir la faveur d'un grand nombre d'auteurs. Pour ces derniers, le début relativement rapide des troubles, la rétrocession possible de phénomènes d'apparence grave, l'intensité du processus de vaso-dilatation atteignant les différents viscères ne peuvent que faire penser à une crise vaso-motrice primitive. La céphalée constante, les vomissements, les crises épileptiformes présentent aussi des analogies singulières avec les accidents d'intolérance aux dérivés arsено-benzoliques et en particulier, à l'apoplexie séreuse de Milian.

Pour Duvoir, Fabre et Layani, il s'agit donc d'une véritable sidération vasculaire plus ou moins brutale et diffuse, frappant non seulement les éléments capillaires locaux, mais aussi les gros vaisseaux et que l'on doit mettre sur le compte d'une inhibition des centres vaso-moteurs. Les phénomènes vaso-moteurs seraient donc primordiaux et les altérations cellulaires ne seraient que la conséquence d'un choc vasculaire.

En réalité, il est difficile de prendre position, car cette dernière hypothèse n'explique que les intoxications aiguës, souvent mortelles se manifestant par des troubles nerveux généralisés et des atteintes diffuses du névraxe. Or, nous savons que certaines intoxications laissent d'importantes séquelles qui traduisent sans doute une atteinte des voies cérébello-striées et du noyau rouge.

En l'absence de preuves anatomiques et histologiques certaines, il est difficile de conclure

S'agit-il, dans un autre ordre d'idée, de troubles fonctionnels à type de sidération vasculaire, quelquefois irréversibles et capables de déclencher dans certaines conditions des phénomènes abiotrophiques évoluant pour leur propre compte?

Cette question n'a pas été résolue jusqu'à présent et demeure l'un des points les plus obscurs de la pathogénie de cette intoxication.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic différentiel peut se poser avec de nombreuses autres affections neurologiques :

— Dans les formes comateuses, l'on pourra discuter une intoxication oxycarbonée, surtout lorsqu'on est en présence d'intoxication survenant en milieu familial ou dans un atelier.

— La notion de troubles oculaires ou d'amaurose consécutifs à un état comateux pourra faire songer à une intoxication par l'alcool méthylique.

Si cet état comateux s'accompagne de perturbations humorales (acidose-hyperglycémie) comme dans quelques cas rapportés (Gautier), il sera difficile d'écarter l'hypothèse d'un coma diabétique.

— Les différents troubles de la coordination observés, permettent de poser une multitude de diagnostics :

Sclérose en plaques, Tabes, Syndromes lenticulaires, Syndromes névrophatiques, mais une analyse clinique fine et détaillée associée aux différents examens de laboratoire permettront d'infirmier ces différents diagnostics.

— Dans les formes convulsives, avec état de mal comitial ou crises Bravais-Jacksoniennes, survenant sans notion d'intoxication évidente, le diagnostic d'épilepsie essentielle sera difficile à éliminer.

— Les formes confusionnelles avec agitation simulent de même quantité d'autres affections :

Intoxication alcoolique, Empoisonnement par champignons vénéneux, Hémorragie méningée, Paralysie générale, pour n'en citer que quelques-unes.

Le diagnostic précoce est donc difficile à établir dans un grand nombre de cas, et malheureusement l'avenir du malade dépendra surtout, en l'absence de thérapeutique spécifique, de la rapidité de ce diagnostic.

TRAITEMENT

Il sera avant tout prophylactique :

Le « Journal Officiel » donne la liste des gaz toxiques dont l'emploi est interdit, en vertu de l'article premier de la loi du 1^{er} décembre 1948, dans les opérations de désinfection, de désinsectisation ou de dératisation. L'emploi du bromure de méthyle est interdit dans les locaux d'habitation, les établissements hospitaliers, les navires de commerce, les établissements scolaires.

D'autre part, le décret N° 50-1.299 du 18 octobre 1950 fixe les modalités d'application de la loi autorisant l'utilisation des gaz toxiques pour la désinfection, la désinsectisation et la dératisation et prévoit notamment la surveillance médicale du personnel employé à ces opérations.

Cependant, aucun règlement de mesures prophylactiques dans les autres circonstances de fabrication et d'emploi du bromure de méthyle.

D'une manière générale, les précautions suivantes doivent être prises :

- vérification périodique de l'étanchéité des appareils ;
- ventilation correcte des ateliers ;
- stockage des récipients dans des locaux en contre-bas, car il s'agit d'un gaz plus lourd que l'air ;
- adjonction au bromure de méthyle d'un produit volatil à odeur pénétrante qui permettrait de déceler très rapidement les dégagements toxiques ;
- port de masques et de vêtements protecteurs lorsque l'élimination du toxique est impossible ;
- ajoutons les visites médicales périodiques des sujets qui, par suite de leur travail, entrent en contact avec le bromure de méthyle.

Ce serait une gageure que de parler actuellement de traitement curatif dans l'intoxication par le bromure de méthyle. Les intoxi-

cations aiguës et de nombreuses formes d'intensité moyenne restent au-dessus des ressources et des possibilités thérapeutiques actuelles.

En l'absence de tout mécanisme pathogénique connu, le clinicien ne peut se borner qu'à une thérapeutique symptomatique dont les résultats sont le plus souvent décevants.

Cependant, la pathogénie vasculaire envisagée par Duvoir serait en faveur de l'emploi de vaso-constricteurs (Adrénaline, post-hypophyse) au début des troubles. Ce traitement n'a donné jusqu'ici aucune preuve de son efficacité (Dechaume) (12).

Dans les formes comateuses, Gaultier et Hadengue, se basant sur la baisse de la réserve alcaline, proposent des injections intraveineuses aussi précoces que possible, de sérum glucosé bicarbonaté et auraient obtenu quelques améliorations.

Le traitement des séquelles excito-motrices tant par les barbituriques que par les solanées ou leurs alcaloïdes employés à hautes doses (datura, atropine, scopolamine), n'a réservé que des déboires aux auteurs qui les ont expérimentés (Dechaume et Bourrat) (H. Roger et A. Simonin). Cependant, une sédation notable aurait été obtenue dans un cas par l'Hyoscine (Lhermitte).

On a même essayé en vain l'encéphalographie gazeuse et l'électro-choc (Dechaume).

CONSIDERATIONS MEDICO-LEGALES :

L'intoxication par le bromure de méthyle a été comprise depuis le décret du 16 mars 1948, dans la nomenclature des maladies professionnelles qui doivent être déclarées et indemnisées. Ce décret fixe la prise en charge qui est de sept jours et la liste des travaux susceptibles de provoquer cette intoxication.

Dans les cas graves avec séquelles durables, les crises d'épilepsie et la dyskinésie volitionnelle des membres supérieurs entraînent une incapacité considérable ; on ne peut donc trouver exagéré le taux de 80 % accordé par le tribunal à un malade de H. Roger, taux porté à 100 % lors d'une expertise en révision.

II^{me} PARTIE

ETUDE CLINIQUE ELECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE ET ANATOMIQUE DE NEUF CAS INÉDITS D'INTOXICATION PAR LE BROMURE DE MÉTHYLE

L'intoxication par le bromure de méthyle est donc connue actuellement, mais l'intérêt n'en est pas épuisé. Nous versions à l'étude de cette question, toujours d'actualité, une épidémie d'intoxication par le bromure de méthyle survenue en 1951 dans un groupe de transport militaire de la IX^{me} Région.

Cette série d'intoxications a été dépistée et minutieusement étudiée par le Médecin Lieutenant-Colonel Gallais, Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique à l'Ecole d'Application des Troupes Coloniales, qui a eu l'obligeance de nous fournir les observations, portant sur neuf cas dégressifs, ainsi que tous les documents relatifs à cette intoxication collective.

Nous exposerons successivement le mécanisme de ces intoxications, les observations et les examens paracliniques relevés au cours de cette épidémie, les perturbations électro-encéphalographiques enregistrées chez tous ces malades, enfin les lésions anatomiques et histologiques constatées dans un cas mortel.

Nous terminerons ce travail par les considérations générales qu'il est possible de tirer de l'ensemble des documents mis à notre disposition.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

Dans la nuit du 7 au 8 avril 1951 est hospitalisé d'urgence au Centre Neuro-Psychiatrique de la IX^{me} Région le conducteur L... Gérard avec le billet d'hôpital suivant :

« Syndrome d'ataxie aiguë, démarche ébrieuse, dysmétrie, hypotonie, dysarthrie marquée, évanche de paralysie des membres inférieurs, tremblements ; température : 37°6. »

Ce malade est longuement examiné. Il présentait alors un syndrome cérébello-spasmodique, accompagné de troubles de la conscience, de signes moteurs et végétatifs traduisant une atteinte importante des fonctions du tronc cérébral, confirmée par un examen électro-encéphalographique pratiqué sur le champ.

En l'absence de tout renseignement, l'hypothèse d'une polio-encéphalite infectieuse ou toxique est envisagée, penchant de préférence vers la deuxième hypothèse devant la prédominance des signes végétatifs, l'absence de température et l'insidiosité de l'installation de ces troubles qui évoluaient depuis deux semaines, précédés d'une rhino-pharyngite apyrétique et de vagues manifestations gastro-intestinales.

Le lendemain, un autre conducteur de la même chambre était hospitalisé. Il présentait comme le premier, à la suite d'une rhino-pharyngite apyrétique un syndrome cérébello-spasmodique avec dysarthrie et troubles végétatifs moins importants mais analogues. Les phénomènes électro-encéphalographiques étaient rigoureusement du même type.

Un troisième conducteur est hospitalisé le mercredi 11 avril, présentant le même tableau clinique, mais moins accusé. L'identité clinique de ces affections, l'absence de signes infectieux indiquaient la vraisemblance de l'origine toxique de ces accidents.

Le vendredi 15 avril, le Docteur Gallais procédait à une enquête approfondie du camp. Les constatations effectuées dans la chambre même où dormaient les trois conducteurs hospitalisés, devaient donner une orientation précise à cette enquête : en effet, la plupart des extincteurs d'incendie individuels confiés aux conducteurs de cette unité de transport se trouvaient dans le voisinage de leur lit.

L'extincteur au bromure de méthyle du conducteur L... Gérard était vide sous son lit. L'enquête permettait de préciser que le conducteur n'avait jamais eu à utiliser son extincteur au cours d'un incendie quelconque.

La poursuite de l'enquête devait permettre d'approfondir les circonstances de ces intoxications. Les conducteurs de cette unité de transport, responsables du matériel dont ils avaient la charge et rendus méfiants par des vols ayant eu lieu précédemment dans le camp, ramenaient chaque soir avec eux le matériel amovible de leur véhicule.

Ce matériel était entreposé autour du lit avec des préoccupations variables. Les extincteurs étaient ramenés aux véhicules le lendemain et il était fréquent que le conducteur allongea son extincteur auprès de son siège, par suite d'un défaut d'adaptation des extincteurs aux consoles de suspension prévues à cet effet, ou pour éviter une perte de temps.

Il paraît évident que dans cette position le système d'ouverture subissait par l'intermédiaire du siège toutes les vibrations du véhicule, excellent moyen de dévissage.

Le conducteur Mél... sans remarquer d'odeur spéciale, avait déjà constaté qu'en descendant de son véhicule, il ressentait un petit état vertigineux et voyait son camion osciller.

La pesée des extincteurs révélait que leur utilisation défectueuse avait abouti à des pertes variables de bromure de méthyle dans presque tous les appareils.

Au demeurant, l'étude de la disposition des lits dans la chambre des conducteurs montrait éloquemment que les intoxiqués étaient groupés autour du lit de La... et que la gravité des atteintes diminuait en fonction de l'éloignement de ce lit.

La gravité de ces faits devait amener le Docteur Gallais à poursuivre l'enquête et à examiner systématiquement les vingt conducteurs de la chambrée.

Des tracés électro-encéphalographiques, en particulier, furent pris pour chacun d'eux. Les diverses investigations devaient montrer, chez six d'entre eux, une gamme décroissante de signes d'intoxication.

Les électro-encéphalogrammes pris en série ont été particulièrement suggestifs par la cohérence des manifestations électriques indiquant l'atteinte des centres de l'électrogenèse cérébrale. Ces troubles de l'électrogenèse cérébrale seront plus loin l'objet d'une étude spéciale.

Quant aux manifestations cliniques observées au cours de cette épidémie d'intoxications, elles sont contenues dans les neuf observations recueillies ci-après.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 :

La... Gérard, conducteur, jeune appelé, entre à l'hôpital le 8 avril 1951 pour troubles de la marche avec atteinte cérébelleuse.

Le début de la maladie remonterait aux environs du 5 avril. Le malade aurait noté à cette époque une sensation de dérobement des jambes, des céphalées à peu près constantes associées à une rhino-pharyngite, des tremblements, une légère difficulté de l'élocution. Le malade consulte le 7 le médecin de son corps qui constate à l'examen :

- Une démarche ébrieuse avec dysarthrie et adiadococinésie ;
- Une hypotonie musculaire ;
- Des tremblements ;
- Des réflexes cutanés plantaires indifférents.

La température, le pouls et la tension artérielle sont normaux.

Cet état alarmant amène l'hospitalisation du malade le lendemain. A l'entrée le malade, conscient mais obnubilé, répond très difficilement aux questions. Il existe une dysarthrie importante avec bredouillement à la fin des phrases et une tendance marquée au sommeil.

A l'examen, les membres inférieurs sont le siège d'une hypotonie importante, la station debout et la marche sont impossibles.

La sensibilité paraît normale. L'hyper-réflexivité est généralisée avec des réflexes rotuliens et achilléens polycinétiques. Les réflexes cutanés plantaires sont en extension.

L'examen des nerfs crâniens montre :

- Une légère mydriase ;
- Un nystagmus dans les positions latérales du regard et une tendance au regard vers le haut. Le fond de l'œil montre un œdème rétinien sans stase papillaire.

On note un épistaxis de la narine droite et une rhino-pharyngite purulente.

Une rétention complète des urines provoque la mise en place d'une sonde. On retire un litre d'urines sans caractères particuliers.

Le reste de l'examen somatique est négatif.

Par la suite, l'état du malade s'aggrave et un état semi-comateux s'installe.

L'immobilité du malade est complète, le regard est rigoureusement fixe, les yeux toujours ouverts avec de rares clignements.

L'examen rapide montre l'impossibilité absolue de déplacer les globes oculaires. Par contre, il ouvre et ferme facilement les paupières à la demande. L'exploration du trijumeau et du facial est impossible en raison de l'état du malade. L'audition semble conservée.

Le deuxième temps de la déglutition est perturbé. Le rythme respiratoire est ralenti à 12 battements par minute.

Par ailleurs, l'immobilité des quatre membres est complète. On note une hypotonie relative malgré l'existence de réflexes augmentés. Le signe de Babinski est présent des deux côtés.

Un examen électro-encéphalographique pratiqué (Docteur Cardaire) le lendemain de l'entrée du malade à l'hôpital concluait :

— tracés très anormaux en faveur d'une altération importante au niveau de la base. Le delta diffus semble devoir être rapporté à une extension du processus lésionnel à l'ensemble de l'encéphale.

L'examen du L. C. R. montre 15 éléments (lymphocytes) par mm³ : 0 gr. 40 d'albumine, une réaction B.W. négatif. Benjoin : 00001.22222.20000.0.

L'héмограмme est sensiblement normal.

La vitesse de sédimentation (Westergreen) est augmentée (28-60).

L'azotémie et la glycémie sont normales.

Un prélèvement rhino-pharyngé effectué à l'entrée ne montre pas de bacilles de Loeffler.

Enfin, une hémoculture reste négative après quatre jours d'étuve.

L'état du malade s'aggrave régulièrement malgré les divers traitements symptomatiques.

La respiration déjà stertoreuse devient superficielle, irrégulière et objective une paralysie faciale bilatérale. On place le malade dans un poumon d'acier.

Le pouls est rapide et petit. La mydriase est persistante, le réflexe cornéen est aboli ainsi que la déglutition. Le malade décède le 16 avril sans avoir repris connaissance.

OBSERVATION N° 2 :

Me... Antoine, 20 ans, conducteur.

Ce soldat fut une première fois hospitalisé à l'infirmerie de son corps pour une rhino-pharyngite, des vertiges et des troubles digestifs un mois avant son entrée à l'hôpital. A ce moment, il aurait déjà éprouvé quelques difficultés à la marche, ne sentant pas bien le sol sous ses pieds. Pendant son séjour à l'infirmerie, il constate une atténuation de ses troubles subjectifs, mais il se rappelle qu'il éprouvait déjà de la difficulté à prononcer certaines syllabes et certains mots.

Au début d'avril, alors qu'il se trouvait chez lui en permission, il éprouve de nouveau des sensations de dérobement des jambes ainsi qu'une fatigabilité excessive. Il consulte son médecin qui lui conseille de rejoindre son corps, d'où il est dirigé sur l'hôpital.

A son entrée le 10 avril, le malade est dans un assez bon état général.

Dès l'interrogatoire, on est frappé par des troubles de la parole consistant en une hésitation intermittente à prononcer certaines syllabes et une prononciation défectueuse de certaines lettres et surtout de celles qui demandent une participation pharyngée.

On remarque aussi l'aspect congestionné presque vultueux du visage.

La démarche est ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation. Le Romberg est à peu près tenu les yeux ouverts mais avec de larges oscillations du tronc.

L'examen neurologique montre une tonicité musculaire diminuée aux membres inférieurs.

La force musculaire segmentaire est diminuée, et ceci plus particulièrement au membre inférieur droit qu'au membre inférieur gauche, plus marquée aussi aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

Les épreuves de Mingazzini et de Barré montrent un abaissement rapide des membres inférieurs sans prédominance de côté.

L'épreuve de l'index sur le nez n'est pas exécutée correctement, aussi bien du côté droit que du côté gauche. On constate le même déficit dans l'épreuve talon-genou.

Les réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs sont vifs et polycycliques, avec une intensité plus grande au membre inférieur droit.

On obtient des trépidations épileptoïdes du pied sur les deux membres.

Les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs sont également vifs.

Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion. La sensibilité superficielle est normale.

La sensibilité profonde recherchée par la pression des masses musculaires et des tendons est normale. Cependant, les vibrations du diapason ne sont pas perçues jusqu'au niveau de D. 9.

On ne trouve pas de troubles des gnosies et des praxies.

L'examen de l'appareil oculaire montre un hippus pupillaire. Le fond d'œil est normal. Il faut noter une légère dysphagie pour les solides que le malade déclare présenter depuis une semaine environ.

« La bouchée s'arrête dans la gorge », dit-il.

Il semble s'agir d'un trouble du deuxième temps de la déglutition.

Le réflexe nauséeux existe, la mobilité du voile du palais est normale.

La langue est saburrale. Le sujet a la sensation depuis quelques jours d'une sécheresse de la bouche. L'abdomen est souple, la palpation révèle un point douloureux épigastrique.

Le foie et la rate sont dans leurs limites normales. Rien à signaler par ailleurs.

L'examen électro-encéphalographique pratiqué conclue à des tracés très anormaux en faveur d'un important processus lésionnel des formations de la base du cerveau avec une extension à l'ensemble de l'encéphale.

Une ponction lombaire est pratiquée, elle montre un liquide céphalo-rachidien d'aspect et de composition normaux. Les différents examens pratiqués (tests hépatiques de Mac Lagan, Hanger et Gros ; hémogramme, Bordet, Wasserman ; glycémie, azotémie, prélèvements pharyngés) ne montrent rien de particulier. Seule la vitesse de sédimentation est légèrement augmentée (9-25).

Malgré les différents traitements effectués dans le service, le malade sort de l'hôpital peu amélioré.

Revu un an après le début de son intoxication, le malade se plaint encore de quelques céphalées survenant irrégulièrement.

La dysarthrie et les troubles de la déglutition du début ont disparu. Les troubles de la marche n'ont point rétrocedé. On retrouve toujours les signes de la série cérébelleuse : asynergie, hypotonie, dysmétrie ainsi que les signes révélant l'atteinte des cordons postérieurs : chute lors de l'occlusion des paupières, abolition des vibrations du diapason jusqu'au niveau de D. 9.

L'E.E.G. : montre à cette époque des tracés améliorés, demeurant cependant perturbés et indiquant une atteinte des formations de la base du cerveau avec une prédominance lésionnelle droite.

OBSERVATION N° 3 :

De... André, 20 ans, chauffeur.

Le début des troubles remonte à un mois environ par une sensation de faiblesse dans les membres inférieurs (particulièrement dans les mouvements de flexion) et par des céphalées frontales. Depuis une dizaine de jours, le sujet a l'impression d'« accrocher » sur certaines syllabes. « Il savait le mot qu'il voulait prononcer, mais n'arrivait pas à le dire. »

Aucun épisode fébrile antérieur à signaler. Le malade entre dans le service le 11 avril 1951.

L'examen du sujet montre une tonicité normale avec une force musculaire légèrement diminuée aux membres inférieurs. Les épreuves de Barré et Mingazzini sont bien exécutées.

La marche est ataxo-cérébelleuse. L'épreuve de Fournier est difficile à exécuter.

Le Romberg montre dès l'occlusion des paupières des oscillations latérales augmentant progressivement mais n'aboutissant pas à la chute.

Les réflexes sont particulièrement vifs aux membres inférieurs où la recherche de l'achilléen fait apparaître une trépidation épileptoïde du pied.

Les réflexes cutanés plantaires montrent une ébauche d'extension plus nette à droite.

Les crémastériens et les cutanés abdominaux sont normaux.

La sensibilité est normale à tous les modes.

Les paires crâniennes sont intactes.

Au reste de l'examen est négatif. A noter que ce malade se plaint d'avoir la bouche sèche depuis plusieurs jours.

Le lendemain de son hospitalisation, le malade présente un épisode hallucinatoire avec agitation. Il se gratte violemment la jambe gauche, prétendant avoir été piqué par des insectes « avec deux pattes, de gros yeux », nombreux, « 200 à 300 » d'après lui et qu'il aurait vu distinctement. Il recherche ces insectes toujours au même endroit, sur la face interne de la jambe droite et sur la face postéro-externe des bras. Il lui semble aussi en voir dans son lit. On trouve des lésions de grattage sur tout le corps, spécialement sur les bras et les jambes. Le malade creuse la peau du bout de ses ongles pour arracher les insectes qu'il est le seul à voir. Cet épisode hallucinatoire ne dure que quelques jours.

L'examen électro-encéphalographique pratiqué à l'entrée montrait des tracés témoignant d'une atteinte à la fois irritative et inhibitrice des formations de la base du cerveau réglant l'électrogenèse cérébrale.

Les autres examens pratiqués dans le service (examen du L.C.R., hémogramme, V.S., B.W., examen des urines, prélèvements pharyngés) sont tous normaux. Seule une radiographie du foie montre une hépatomégalie importante (diamètre phréno-apical de 20 cm.).

Après traitement (vitamine B12, prostigmine-lobamine), le malade sort de l'hôpital amélioré. Les troubles cérébello-spasmodiques ont disparu. Seul persiste un syndrome fonctionnel à manifestations variées : céphalées, fatigabilité prédominant aux membres inférieurs, algies thoraciques, anxiété.

Revu en consultation quatre mois après sa sortie de l'hôpital, le malade présente une amélioration considérable de ses troubles fonctionnels : les céphalées, les palpitations et les algies thoraciques ont pratiquement disparu. Il ne reste qu'une fatigabilité excessive des membres inférieurs ainsi qu'une hépatalgie à type de lourdeur continue.

Au point de vue objectif, on trouve de l'eréthisme cardiaque, un tremblement menu des extrémités, une hyper-réflexivité tendineuse généralisée.

Les examens électro-encéphalographiques pratiqués à cette époque, montrent des tracés pouvant être considérés comme normaux.

OBSERVATION N° 4 :

Ab... Guy, 20 ans, chauffeur.

Il se plaint de céphalées depuis quinze jours, par intervalles dans la journée et dans la nuit, les céphalées sont temporales. Il a « la tête prise dans un étau » et ressent quelques vertiges. Les objets semblent tourner autour de lui.

Il présente aussi quelques troubles visuels (sensation de brouillard devant les yeux) : Fatigabilité à la lecture.

Chaque soir, il enlevait son extincteur et le déposait près de lui à la tête de son lit.

On ne note pas d'antécédents infectieux.

A l'entrée, le 20 avril, on est en présence d'un malade présentant un léger degré d'obésité. L'examen ne montre seulement qu'une hyper-réflexivité tendineuse et des réflexes cutanés plantaires, indifférent à gauche, en extension à droite. Les différentes épreuves pratiquées ne montrent pas de troubles stato-cinétiques.

Le fond d'œil montre :

— à droite : une pupille un peu bombée avec un œdème manifeste du bord temporal et dessinant bien la voussure que souligne la courbe de sortie des vaisseaux, effaçant la netteté du bord papillaire. Cet œdème se continue en particulier le long des vaisseaux où les reflets rétinien sont nettement plus visibles que normalement.

— à gauche : l'aspect précédent est encore plus net. L'œdème du bord temporal est manifeste et la coudure des vaisseaux plus accentuée. Il semble également que le réseau vasculaire soit plus visible que normalement.

Les autres paires crâniennes sont intactes.

Il faut éliminer cependant un syndrome mineur de type Cushing à cause d'une obésité discrète, des vergetures rhyzoméliques axillaires et inguino-crurales et une petite hypertension (16-10). Cette hypothèse est infirmée par la radiographie de la selle turcique, les champs visuels et l'acuité visuelle qui sont normaux.

L'examen E.E.G. montre des tracés peu caractéristiques faisant songer toutefois à une atteinte légère des centres de l'électrogenèse cérébrale.

La vitesse de sédimentation est à 3 mm. la première heure ; 6 mm. la deuxième heure.

Examens. — L.C.R. : Cytologie 1 élément par mm³ ; albumine : 0 gr. 22 0/00 ; B.W. : négatif ; Benjoin : 00000.22222.10000.0 ; Chlorures : 7 gr. 0/00 ; Sucre : 0 gr. 80 0/00 ; Lipémie : 7,25 % ; Cholestérolémie : 2 gr. 1 %.

Test de Mac Lagan : IP : 5 ; Hanger : cc ; Gros : 2,4.

Acuité visuelle : OD : 10/10, champs visuels normaux ; OG : 9/10.

Ce malade sort du service au bout de trois semaines, très amélioré. Ressent encore quelques céphalées passagères.

OBSERVATION N° 5 :

Co... André, 21 ans, chauffeur.

Le malade a été dans la chambrée de L... Gérard jusqu'au début d'avril. Il mettait chaque soir son extincteur à la tête de son lit et cela pendant deux mois environ.

A son entrée dans le service à la fin du mois d'avril 1951, le malade se plaint de céphalées intermittentes et variables dans leur localisation et leur durée. Ces céphalées ont débuté il y a trois semaines et étaient accompagnées d'une asthénie importante et d'une sensation de faiblesse des membres inférieurs. La marche lui est devenue pénible.

Des vertiges sont reconnus par le malade. Ils sont variables dans leur apparition, ne durant que quelques minutes et l'obligeant à s'allonger un moment sur son lit.

Comme antécédents, on note : Un rhumatisme articulaire aigu à 18 ans sans localisation cardiaque.

— Une aérophagie gastrique ;

— Appendicectomie il y a onze ans.

Ses parents sont en bonne santé ainsi que trois frères et une sœur.

L'examen neurologique montre :

— Une force musculaire normale, sans modification du tonus ;

— Un tremblement des extrémités ;

— L'épreuve de Romberg décèle une instabilité manifeste ;

— La réflexivité ostéo-tendineuse est normale. On ne trouve rien d'autre par ailleurs.

Un tracé électro-encéphalographique pratiqué à l'entrée montrait des tracés anormaux traduisant une atteinte importante des formations de la base du cerveau régulant l'électrogenèse cérébrale.

La vitesse de sédimentation était à 2 mm. la première heure ; à 6 mm. la deuxième heure.

Le L.C.R. : Cytologie, 1,2 éléments par mm³; albumine : 0 gr. 22 0/00.

Réactions Benjoin et B.W. négatives.

L'hémogramme, l'examen ophtalmologique, les tests hépatiques sont normaux.

Le malade revue quatre mois après le début de ses troubles, présente toujours un syndrome fonctionnel à caractères variés : céphalées frontales, vertiges cependant moins intenses qu'au début, sensation de faiblesse des membres inférieurs surtout après effort.

L'examen neurologique ne montre pas de changements.

L'E.E.G. montre des tracés très améliorés mais aussi des signes encore importants d'atteinte métabolique des formations de la base du cerveau.

OBSERVATION N° 6 :

Ca... Etienne, 21 ans, chauffeur.

Ce sujet loge dans la même chambre que les malades précédents. Il ramène avec lui tous les soirs son extincteur, le met sous son traversin et le place le matin dans son véhicule sur son siège.

Depuis un mois, ressent une impression de « jambes lourdes » dès le lever avec quelquefois une sensation d'instabilité.

Il était déjà à l'infirmerie au mois de février pour ces mêmes symptômes. Il souffre depuis trois semaines de céphalées associées à des troubles visuels : fatigabilité à la lecture, larmoiement.

A son entrée, le 17 avril, le malade marche à peu près normalement. On trouve une petite instabilité dans l'épreuve de Romberg.

L'épreuve de Mingazzini est bien exécutée.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Les cutanés plantaires sont en flexion.

Les pupilles réagissent bien à la lumière.

Le fond d'œil montre à droite un petit œdème rétinien en coulée le long des vaisseaux.

Le reste de l'examen est sensiblement normal. Il s'agit donc surtout de phénomène subjectifs ressemblant à ceux présentés par les autres intoxicés.

Cependant, l'examen électro-encéphalographique pratiqué, montre des tracés en faveur d'une lésion à minima des centres de l'électrogenèse.

Tous les autres examens sont normaux. Le malade revu huit mois après le début de ses troubles ne se plaint que de quelques céphalées et de temps en temps une certaine fatigabilité à la marche.

OBSERVATION N° 7 :

Co... Roger, 21 ans.

Le début de la maladie remonté vers fin février, alors que le malade était en traitement pour rhino-pharyngite, par des coliques diffuses dans tout l'abdomen avec vomissements et diarrhée.

Cet épisode d'entérite aiguë persiste quatre jours.

Au mois d'avril, reprise des douleurs abdominales à type de coliques avec quatre ou cinq selles diarrhéiques chaque jour. Il n'y a pas de vomissements, mais le malade se plaint d'une sensation de sécheresse de la bouche.

A l'examen, malade au faciès subictérique, aux conjonctives légèrement décolorées.

La langue est saburrale, l'abdomen est légèrement douloureux à la palpation.

Le foie est augmenté de volume et déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

L'examen neurologique est pratiquement négatif.

Motricité et force musculaire normale.

Pas de troubles de la coordination.

Réflexes ostéo-tendineux normaux.

Cutanés plantaires en flexion.

Pas de troubles de la sensibilité.

On note seulement quelques troubles subjectifs : sensation de striction thoracique, surtout le matin, en même temps qu'une sensation de faiblesse des jambes.

L'examen électro-encéphalographique pratiqué montre des tracés anormaux traduisant une atteinte importante des formations de la base du cerveau. Les autres examens (urines, selles, tests hépatiques, bilirubinémie, hémogramme) sont normaux.

Ce malade est revu quatre mois après le début de ses troubles. Il se plaint d'avoir la tête lourde, de présenter après le moindre effort soutenu des tremblements avec une sensation de dérobage des jambes.

Il accuse aussi une baisse de l'acuité visuelle et une fatigabilité à la lecture.

Il n'a plus présenté de nausées et de troubles intestinaux.

L'examen neurologique ainsi que l'examen somatique sont négatifs.

Les tracés électro-encéphalographiques sont toujours perturbés, traduisant une atteinte des formations de la base du cerveau.

OBSERVATION N° 8 :

Pe... Germain, 21 ans, chauffeur.

Le malade souffre de céphalées depuis trois mois. Celles-ci ont débuté brusquement un soir dans la région temporale alors qu'il était hospitalisé à l'infirmerie pour rhino-pharyngite.

Ce sujet n'a jamais présenté de dysarthrie, de vertiges, de troubles visuels ni de fatigabilité particulière des membres inférieurs.

Le 16 avril, dans la soirée, il ressent une douleur vive dans la fosse iliaque droite qui s'atténue progressivement au cours de la nuit. Cette douleur n'est accompagnée ni de nausées ni de vomissements. Pas de température.

Le lendemain, il présente un épisode diarrhéique accompagné de quelques coliques intestinales.

Ces céphalées ainsi que la notion d'une intoxication possible (le malade se trouvant dans la chambre incriminée) font hospitaliser le malade le 19 avril.

A l'entrée, les céphalées sont moins intenses. Des douleurs persistent dans la fosse iliaque.

L'examen neurologique est pratiquement négatif, à part une hyper-réflexivité ostéo-tendineuse et des réflexes cutanés plantaires indifférent à gauche, en flexion à droite.

L'examen somatique révèle un abdomen souple, mais avec un hypochondre et une fosse iliaque sensibles à la palpation profonde.

L'électro-encéphalographie pratiquée concluait à une atteinte minima probable des centres de l'électrogenèse cérébrale.

Les autres examens montraient :

Hémogramme : normal ;

— Cholestérol : 1,20 gr. 0/00 ;

— Ex : Selles. Kystes d'amibes du colon ;

— Vitesse de sédimentation : première heure, 4 mm. ; deuxième heure . 7 mm.

Examen ophtalmologique et fond d'œil normaux.

Examen O.R.L. Rhino-pharyngite modérée avec léger catarrhe tubaire.

Le malade est revu six mois après le début de sa maladie. Il se plaint toujours de troubles subjectifs : Hémicranie gauche presque continue, asthénie, « crises de transpiration ».

L'examen neuro-somatique est négatif. Les tracés électro-encéphalographiques pris à cette date peuvent être considérés comme normaux.

OBSERVATION N° 9 :

Vi... Jean, chauffeur.

Ce chauffeur a toujours laissé son extincteur dans son camion. Il ne se plaint de rien, il n'a jamais présenté de céphalées, de vertiges, ni de faiblesse dans les membres inférieurs.

Il est hospitalisé à la suite de perturbations électro-encéphalographiques découvertes à l'examen systématique.

Dans les antécédents, nous trouvons cependant que le sujet a présenté un épisode de pharyngite accompagné d'otite moyenne bilatérale pour lequel le malade a été soigné au service d'oto-rhino-laryngologie.

Le chauffeur est un sujet de bonne constitution avec une force musculaire et une tonicité normales. Les réflexes achilléens sont normaux, les rotuliens sont vifs des deux côtés, on obtient deux à trois secousses en recherchant le clonus du pied. Les réflexes cutanés plantaires sont : en flexion du côté gauche, indifférent du côté droit.

Les cutanés abdominaux sont vifs.

La sensibilité est normale.

Le reste de l'examen est négatif.

L'électro-encéphalographie montrait des tracés perturbés en faveur d'une lésion des centres de l'électrogenèse cérébrale au niveau des noyaux de la base avec légère diffusion vers le cortex.

Les autres examens L.C.R., hémogramme, vitesse de sédimentation, tests hépatiques, examen ophtalmologique, étaient normaux.

COMMENTAIRES DE NOS OBSERVATIONS

Les neuf observations inédites d'intoxication par le bromure de méthyle que nous avons rapporté concernent des malades placés dans des conditions identiques d'âge, de travail, de concentration de l'atmosphère en toxique. Ce dernier facteur, en particulier, n'a pu être exactement précisé. Il semble logique de penser que la quantité de bromure de méthyle inhalée par les chauffeurs tant à l'intérieur de la chambrée que durant leurs heures de conduite au volant de leur camion, devait être extrêmement faible, certainement inférieure à 10 mgr. par litre d'air.

Aucun des malades n'a jamais perçu ni été inquiété, en effet, par la moindre odeur suspecte.

Ces intoxications, survenues dans des conditions pratiquement expérimentales, sont intéressantes à plus d'un titre. Nous nous attachons à mettre en évidence les caractères qui les unissent ainsi que les constatations cliniques, biologiques et anatomiques qui nous ont paru originales ou du moins peu connues.

ETUDE CLINIQUE

Modes de début. — Nos observations, en accord avec les données cliniques précédemment établies, montrent chez huit intoxiqués une phase prodromique qui a évolué pendant une période de temps très variable allant de trois jours (obs. I) à trois mois (obs. VIII).

Nous trouvons dans toutes nos observations les signes de début déjà décrits :

— L'asthénie, plus ou moins importante selon les cas, a été ressentie par tous les malades. Elle affectait surtout les membres inférieurs, donnant une impression de « faiblesse des jambes » très particulière, assez intense dans un cas (obs. II) pour gêner la montée de quelques marches d'escalier.

— Des céphalées intenses, sans caractères particuliers se retrouvent aussi chez tous ces malades.

— Des vertiges, ou plus exactement des sensations ébrieuses existaient chez cinq malades, conjointement aux autres signes.

— La dysarthrie, signalée par Code et Mazel (8) existait dans trois cas (obs. I, II et III).

Dans une de nos observations, elle évolua vers l'anarthrie alors que dans les deux autres cas l'élocution redevenait normale au bout d'une dizaine de jours.

Nous voulons surtout attirer l'attention sur deux signes : les troubles digestifs et la rhino-pharyngite qui ont été trouvés chez plusieurs de nos malades, mais qui sont très rarement signalés par les auteurs.

— Les troubles digestifs, mentionnés déjà par H. Roger et par Dechaume (12) se sont montrés particulièrement intenses et précoces. Ces troubles sont variés :

— Sensation de sécheresse de la bouche (obs. II, III, IV et V).

— Anorexie.

— Dysphagie (obs. I et II) paraissant provenir d'un trouble du deuxième temps de la déglutition.

— Des troubles hépatiques et intestinaux sont notés dans plusieurs observations. Ce sont des douleurs vagues, à type d'épigastrie et d'hépatalgie. Deux malades (obs. V et VIII) ont en outre présenté de violentes coliques intestinales accompagnées de diarrhée, avec dans un cas des irradiations douloureuses dans la fosse iliaque droite.

— Une rhino-pharyngite a été trouvée chez cinq malades (obs. I, II, VII, VIII et IX) à leur entrée à l'hôpital. Son origine épidémique ne peut être incriminée car les autres chauffeurs n'ont pas présenté de coryza épidémique pendant cette période.

Cette rhino-pharyngite était précoce, accompagnant dans leur apparition l'asthénie et les céphalées. Elle était apyrétique et s'associait dans un cas à des épistaxis.

Nous avons retrouvé ce signe dans deux observations, l'une de Kohn-Abrest (33), l'autre de Turlais, rapportée par Duvoir, Fabre et Layani (19).

Troubles cérébello-labynrinthiques. — Les troubles cérébello-labyrinthiques occupent une place essentielle dans le tableau clinique de nos observations. Nous les avons trouvés intenses et caractéristiques dans deux cas (obs. I et II) plus difficiles à mettre en évidence chez deux autres malades (obs. III et V).

L'examen a objectivé chez ces malades :

— Une démarche ébrieuse, avec titubation importante. Un des malades examiné ne pouvait se tenir debout, qu'en prenant appui sur son lit ou sur une chaise et qu'en écartant largement les pieds pour élargir sa base de sustentation.

— L'hypotonie, la dysmétrie et l'adiadococinésie étaient nettes chez les deux premiers malades, localisées surtout aux membres supérieurs.

— On retrouve aussi chez ces malades un tremblement fin des extrémités, aussi bien statique que kinétique, mais nous n'avons point observé ce tremblement intentionnel si particulier, à prédominance post-kinétique, signalé par de nombreux auteurs.

— Un nystagmus, révélé dans les positions latérales du regard, fut noté dans notre première observation.

Syndrome d'irritation pyramidale. — Alors que les signes d'atteinte pyramidale sont considérés comme peu fréquents par la majorité des auteurs, nous les trouvons par contre prédominant dans cinq cas (obs. I, II, III, IV et IX).

Dans notre premier cas (La..), le malade présenta à son entrée à l'hôpital des signes d'irritation pyramidale diffuse objectivée par des réflexes ostéo-tendineux très augmentés et polycinétiques avec un signe de Babinski bilatéral.

Par la suite, le malade évolua vers une quadriplégie complète coexistant avec une paralysie faciale bilatérale et qui précéda de peu la mort.

On notait dans les autres cas une hyper-réflexivité tendineuse, surtout nette aux membres inférieurs, des trépidations épileptoïdes du pied, des réflexes cutanés plantaires en extension ou indifférents, une diminution de la motricité mise en évidence par les épreuves de Barré et de Mingazzini.

Troubles oculaires. — Des troubles oculaires furent observés dans quatre cas (obs. I, IV, VI et VII).

On notait au moment de l'hospitalisation de notre premier cas (obs. I) une légère mydriase associée à un nystagmus et à une tendance au regard vers le haut. Une mydriase nette et une ophtalmoplégie compète s'installèrent définitivement par la suite. Le fond d'œil montrait de chaque côté un œdème rétinien sans stase papillaire ni hémorragies.

Dans les autres cas, les sujets signalaient de l'amblyopie, une fatigabilité anormale à la lecture, une sensation « de brouillard devant les yeux ».

Dans deux cas (obs. IV et VI), on notait à l'examen du fond d'œil un léger œdème rétinien en coulée le long des vaisseaux.

Troubles psychiques. — Les troubles psychiques ne furent observés que dans un cas (obs. III). Le malade anxieux et halluciné présenta le lendemain de son hospitalisation un épisode confusonoirique, se croyant couvert d'insectes qui le piquaient sans cesse. Des lésions de grattage furent observées sur tout le corps, spécialement sur les bras et les jambes.

Cet accès confusionnel disparut en quelques jours sans thérapeutique spéciale.

Troubles sensitifs. — En dehors de la céphalée signalée par chaque malade, les troubles sensitifs sont très réduits.

Notons cependant dans un cas (obs. III) des paresthésies des extrémités à type de fourmillements et dans un autre cas (obs. II) des troubles de la sensibilité profonde décelés par une diminution du sens des attitudes segmentaires et une analgésie osseuse remontant jusqu'à D. 9.

Séquelles. — Tous les malades intoxiqués n'ont pu être suivis régulièrement. Cependant, tous sont retournés en consultation dans les mois qui suivirent leur sortie de l'hôpital.

Six malades ont été revus dans des intervalles variant entre quatre et quinze mois après le début présumé de l'intoxication.

— Quatre d'entre eux (obs. V, VI, VII et VIII) ont évolué rapidement vers la guérison en quelques semaines.

Les signes objectifs observés durant leur hospitalisation ont disparu et les examens neuro-somatiques pratiqués par la suite se sont montrés rigoureusement normaux.

Seuls persistaient encore quelques troubles subjectifs : céphalées intermittentes, sensations vertigineuses, fatigabilité à la marche, asthénopie.

Ces troubles qui ne causaient qu'une gêne fonctionnelle minime, ont d'ailleurs disparu graduellement.

— Deux autres malades, atteints de formes plus graves, gardaient des séquelles plus persistantes.

— D... André (obs. III) revu quatre mois après son exéat ne se plaignait plus de troubles subjectifs.

L'examen neurologique montrait encore un tremblement menu des extrémités ainsi qu'une hyper-réflexivité tendineuse généralisée.

— M... Antoine (obs. II), qui avait présenté une forme cérébello-spasmodique grave, fut suivi régulièrement pendant quinze mois.

L'état de ce malade qui s'était nettement amélioré dans les premiers temps de la convalescence resta ensuite stationnaire.

A l'examen du malade, on est frappé par l'importance des troubles stato-cinétiques.

La marche demeure mal assurée à grand polygone de sustentation. L'équilibre est impossible à réaliser, les yeux ouverts ou fermés, lorsqu'on lui demande de réunir les pieds. On ne trouve pas de déficit moteur dans les épreuves de fatigue. Les épreuves de coordination sont toujours perturbées aux membres inférieurs.

Il existe par ailleurs une grosse augmentation des réflexes tendineux et ostéo-tendineux, ainsi qu'une trépidation épileptoïde du pied.

En résumé, persistance d'un syndrome cérébello-spasmodique important qui ne semble pas évolutif.

Examens biologiques. — Tous les malades hospitalisés ont été soigneusement investigués. Des examens intéressant les diverses fonctions métaboliques furent pratiqués.

— L'hémogramme s'est montré sensiblement normal à part trois cas où il existait une polynucléose atteignant 10.000 éléments au millimètre cube. La formule leucocytaire était normale.

— La vitesse de sédimentation des hématies (méthode de Westergreen) était considérablement accélérée chez deux malades (obs. I et II) au début de l'intoxication.

— L'examen chimique et cyto-bactériologique des urines resta constamment négatif.

— Les tests courants de fonctionnement hépatique (bilirubinémie, cholestérolémie, protidémie, tests de Mac Lagan, de Hanger et de Gros), se sont montrés normaux.

— La glycémie et le taux d'urée sanguine variaient, mais dans les limites habituellement permises.

— Les examens cochléo-vestibulaires n'ont pas montré de lésions évidentes de la VIII^{me} paire.

— L'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué chez sept malades ne décelait aucune perturbation chimique et cytologique, sauf cependant dans le premier cas où il existait une réaction cyto-albuminique discrète associée à un élargissement de la zone de flocculation normale du benjoin colloïdal.

Ce même malade devait décéder une semaine après son hospitalisation. Une seconde ponction lombaire ne put être pratiquée avant l'exitus, l'état du malade ayant nécessité à plusieurs reprises l'emploi d'un poumon d'acier. Cependant, une rachicentèse effectuée deux heures après le décès du malade, devait fournir des renseignements particulièrement intéressants :

Le liquide prélevé était très légèrement louche.

Albuminorachie : 0 gr. 80 0/00; Glycorachie : 0 gr. 80 0/00; Chlorures : 7gr. 70 0/00.

L'examen cytologique donnait en outre 64 éléments blancs par millimètre cube dont 10 polynucléaires, le reste étant constitué par les lymphocytes.

On notait aussi de grandes cellules mononuclées, des cellules endothéliales et d'assez nombreux globules rouges, la plupart altérés.

La détection du brome dans le L.C.R. était positive, avec des réserves cependant, le laboratoire de l'hôpital ne disposant pas de réactifs spécialement toxicologiques.

La présence de quelques globules de graisse aperçus à la cellule de Nageotte a incité le Docteur Gallais et ses collaborateurs à demander un dosage et une caractérisation grossière de ces lipides.

Ce dosage a donné les résultats suivants :

Lipides totaux	2 gr.	0/00
Stérides	traces	
Glycérides	1 gr.	35 0/00
Phospholipides	0 gr.	65 0/00

Cette lipidorachie implique l'hypothèse vraisemblable d'une atteinte myélinique dont nous discuterons plus loin la signification pathogénique.

ETUDE ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUE

L'électro-encéphalographie n'est entrée qu'assez récemment dans la pratique neurologique courante. Ceci explique sans doute la raison pour laquelle nous n'avons point trouvé d'observation d'intoxication par le bromure de méthyle antérieure à 1950 signalant des perturbations des tracés électro-encéphalographiques.

Malgré les recherches faites en ce sens, nous n'avons trouvé jusqu'ici qu'une observation de Kissel, Bassct, Arnould et Barbier (31) relatant un cas d'intoxication au cours d'une désinfection. Il s'agissait d'un infirmier qui, affecté à la désinfection du linge par le bromure de méthyle en local clos, avait présenté au bout de quelques mois un coma avec des crises convulsives généralisées.

Revu en 1950, trois ans après son intoxication, le malade présente toujours des troubles importants de la marche, un tremblement post-kinétique et un psychisme modifié. Un électro-encéphalogramme pratiqué à cette époque met en évidence des lésions diffuses de l'encéphale.

C'est au mérite de notre Maître le Professeur Gallais, et de ses assistants, les Docteurs Pruvost et Cardaire qu'un nombre important de tracés électro-encéphalographiques ont pu être enregistrés au cours de cette épidémie. Ces documents électro-encéphalographiques sont, avec l'observation présentée plus haut, les premiers réunis à notre connaissance et sont intéressants à plus d'un titre.

Au cours de l'enquête épidémiologique, les vingt conducteurs de la chambrée incriminée ont été longuement examinés et interrogés. Des tracés électro-encéphalographiques furent pris pour chacun d'eux. Onze conducteurs ne présentèrent rien d'anormal tant au point de vue clinique qu'électro-encéphalographique. Neuf autres conducteurs montraient une gamme décroissante de signes d'intoxication que nous rangerons **en trois groupes cliniques** :

I) Forme grave mortelle : 1 cas (obs. I) ;

II) Formes d'intensité moyenne avec syndrome cérébello-spasmodique dominant : 2 cas (obs. II et III) ;

III) Parésies simples des extrémités avec troubles végétatifs et psychiques importants : 6 cas (obs. IV, V, VI, VII, VIII et IX).

Au point de vue électro-encéphalographique, on peut classer les tracés en quatre groupes :

1) Deux malades présentaient un rythme de fond à 6 c/s bilatéral, symétrique et synchrone, généralisé sur les deux hémisphères avec des renforcements paroxystiques donnant des images de bouffées fusiformes. Sur ce rythme se détachaient de grandes ondes lentes, bilatérales et synchrones, plus amples dans les régions frontales dans un cas (cas L...), dans les régions pariéto-occipitales dans l'autre (cas Me...).

Dans le cas où les ondes delta occupaient les régions pariéto-occipitales elles étaient particulièrement réagissantes et disparaissaient à l'ouverture des yeux.

2) Deux malades présentaient un rythme de fond à 6 c/s sans tendance à l'hyper-synchronisation dans les conditions de repos, tandis que l'épreuve de l'hyperpnée faisait apparaître des bouffées d'ondes delta bilatérales et synchrones.

3) Deux malades présentaient un rythme de fond plus rapide de type sub-alpha, mais avec des superpositions de bouffées fusiformes d'ondes thêta bilatérales et synchrones à 6, 7 ou 8 c/s.

L'épreuve de l'hyperpnée était sans effet chez l'un, tandis qu'elle provoquait chez l'autre l'apparition de paroxysmes d'ondes plus lentes.

4) Trois malades présentaient un rythme de fond alpha sans aucun caractère anormal dans les conditions de repos, mais avec apparition de bouffées d'ondes bilatérales et synchrones à 6, 7 et 8 c/s au cours de l'épreuve de l'hyperpnée.

Dans tous les cas, la stimulation lumineuse intermittente a été sans effet notable.

De l'étude de ces tracés, nous pouvons mettre en évidence trois points d'un intérêt particulier.

1°) Il existe une relation certaine, quoique non absolue entre les degrés de l'atteinte clinique et ceux de l'atteinte électrique.

a) C'est ainsi que le malade du groupe clinique I avait un tracé du groupe I.

b) Les deux malades du groupe clinique II avaient l'un (Me...) un tracé du groupe I ;

— l'autre (De...) un tracé du groupe II.

c) Les six malades du groupe clinique III présentaient :

— un (obs. V) un tracé du groupe II ;

— deux (obs. VII et IX) un tracé du groupe III ;

— trois (obs. IV, VI et VIII) un tracé du groupe IV.

2°) Si la symptomatologie clinique de l'intoxication par le bromure de méthyle est très homogène, centrée par un syndrome cérébello-labyrinthique, de l'épilepsie, des myoclonies et des phénomènes végétatifs évocateurs d'une atteinte du tronc cérébral, il en est de même au point de vue symptomatologie électro-encéphalographique.

Il est en effet important de remarquer que toutes les anomalies que nous avons rencontrées sont du type bilatéral et synchrone disposées en bouffées sinusoïdales, de fréquence groupée autour de 6 c/s et accessoirement de 2 et 8 c/s, généralement provoquées ou accentuées par l'hyperpnée, tandis que l'ouverture des yeux les fait pratiquement disparaître.

Tous ces caractères, on le sait, sont significatifs d'anomalies projetées à distance sur le cortex par une altération des formations sous-corticales qui règlent l'électrogenèse cérébrale.

3°) Notre troisième point est corollaire de notre deuxième constatation. Nous savons, en effet, depuis les tous premiers travaux de Grey Walter sur le rythme thêta et sur des bases exclusivement cliniques que les activités bilatérales et synchrones à 6 c/s résultent généralement d'une altération diencephalique.

Beaucoup plus récemment, et sur des bases expérimentales animales, Magoun, Moruzzi et leur école ont démontré que les bouffées fusiformes bilatérales et synchrones d'ondes lentes résultaient d'une interruption d'une voie ascendante trouvant son origine dans la réticulaire du tronc cérébral et réglant par l'intermédiaire du thalamus l'électrogenèse corticale.

Ce système, lorsqu'il est stimulé au lieu d'être interrompu, produit un effet inverse : une désynchronisation corticale (rythmes rapides et peu amples avec suppression des ondes lentes).

Il est intéressant de voir l'interprétation physio-pathogénique des anomalies électriques rencontrées chez nos malades rejoindre cette région du tegmentum mésencéphalique qui est justement incriminée pour expliquer la symptomatologie clinique de l'intoxication par le bromure de méthyle.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE D'UN CAS

Un des malades intoxiqués par le bromure de méthyle (La... Gérard) devait décéder dans le coma huit jours après son hospitalisation.

Nous exposerons successivement les constatations anatomiques relevées au cours de l'autopsie et les résultats de l'étude histologique des principaux viscères que nous devons à l'obligeance du Docteur Madeleine Badier, Assistante au Laboratoire de Neuro-Pathologie de la Faculté de Médecine.

L'autopsie fut pratiquée après formolisation « in situ » du cerveau et des organes sous-diaphragmatiques trois heures après la mort.

— Le cerveau, prélevé en masse pour une étude anatomo-pathologique en coupes totales sériées selon la méthode des Vogt, montrait une injection extraordinaire du réseau vasculaire piémérien.

— On enlève l'hypophyse en masse avec le plancher de la selle turcique. L'ouverture du plafond sphénoïdal donne issue à un pus verdâtre et abondant remplissant le sinus.

— Les poumons étaient congestifs, friables, remplis de sang noir. On notait une zone d'adhérence pleurale dans la gouttière para-vertébrale gauche.

— Le cœur étant mou avec ses coulées graisseuses normalement conservées. Un point intéressant était à noter : il existait un véritable purpura sous-endocardique plus marqué dans le ventricule gauche au niveau des piliers.

— L'estomac montrait une vaste nécrose étendue à toute la partie moyenne de la grande courbure. Il existait une étoile vasculaire et une infiltration hémorragique discrète de la région fundique et prépylorique.

Cette nécrose s'insérait sur le pôle supérieur du rein gauche, intéressant aussi la surrénale ainsi que l'extrémité gauche du pancréas nécrosé.

— L'aspect du foie, pesant 1 kg. 800 évoquait l'aspect d'une hépatite jaune aiguë avec une stéatose manifeste.

— La rate, d'aspect normal, mais légèrement hypertrophiée, pesait 0 kg. 270.

— Il y avait de nombreuses et importantes suffusions hémorragiques dans l'atmosphère péri-surrénale gauche.

— Les reins étaient congestifs, sans autres particularités.

Etude histologique :

Foie. — La structure est bien reconnaissable. Il n'existe pas de grosses altérations parenchymateuses, on note cependant la présence d'une surcharge graisseuse controlobulaire.

Les cellules de Kupfer sont normales. Il existe une congestion discrète en certains points, mais sans dépôts anormaux dans les travées hépatiques.

Conclusion. — Très léger degré de stéatose hépatique.

Rate. — La structure de la rate est extrêmement remaniée. Il existe tout d'abord une congestion intense aboutissant à la formation de plaques hémorragiques.

On observe une diminution très nette de la pulpe blanche par rapport à la pulpe rouge. Dans cette dernière, les cordons sont très dilacérés et il existe des dépôts pigmentaires extrêmement importants avec des phénomènes de macrophagie et de sidérophagie.

On note en outre la présence de plaques œdémateuses.

Conclusion. — Rate congestive. Processus ancien étant donné l'abondance des dépôts hémossidériniques et des phénomènes de macrophagie.

Rein. — Altérations très importantes intéressant les tubes contournés.

Les lésions cellulaires sont très importantes :

- desquamation de l'épithélium ;
- disparition des noyaux ;
- encombrement et disparition de la lumière tubulaire.

Les autres fragments du tube rénal sont d'aspect normal et font contraste avec les altérations décrites. Les glomérules ne sont pas altérés, mais il semble exister une infiltration œdémateuse.

Le tissu interstitiel conjonctivo-vasculaire est normal et il n'existe pas de processus inflammatoire surajouté.

Conclusion. — Néphrite épithéliale caractéristique à l'exclusion de toute autre participation parenchymateuse.

Myocarde. — On ne trouve pas d'altérations notables en dehors d'une infiltration œdémateuse péri et inter-fibrillaire.

Estomac. — La portion de l'estomac examiné intéresse la région pylorique avec l'aspect classique de ses glandes. Il n'existe pas d'infiltration tumorale.

Pancréas. — Aspect normal.

Surrénales. — Pas de lésions importantes aussi bien dans la corticale que dans la médullaire.

Cerveau. — En dehors de l'augmentation du réseau vasculaire, il n'existe pas d'anomalies apparentes du cerveau.

Après les coupes vertico-frontales, on ne trouve pas de lésions dans les régions antérieures, mais sur une coupe passant par le noyau rouge, on note l'existence d'une perte de substance.

Cette perte de substance se retrouve sur les coupes passant par le tronc cérébral. Elle présente les caractères suivants :

Elle a la dimension d'une olive. Elle est nettement séparée de l'aqueduc et se développe dans la portion médiane entre l'épendyme, le noyau dentelé, le brachium pontis.

Cette perte de substance diminue progressivement en allant vers le bulbe. Elle remonte vers le mésencéphale et vient, développée sur la ligne médiane, sous l'aqueduc, envoyant un prolongement jusque sous le noyau rouge du côté droit.

Etude microscopique :

Méninges. — Pas de lésions importantes sauf un léger épaississement arachnoïdien en certains points.

Cortex. — Infiltration œdémateuse généralisée sans autre anomalie.

Noyaux gris centraux. — On retrouve aussi l'infiltration œdémateuse déjà citée. On note en outre une intense congestion vasculaire intéressant les vaisseaux péri-ependymaires, particulièrement dans la région hypothalamique.

Substance blanche. — Aspect normal. Pas d'infiltrats péri-vasculaires ni de réaction gliale.

Plexus choroïdes. — Très congestifs.

Conclusions. — Images de congestion avec infiltration œdémateuse intéressant surtout le cortex, les noyaux gris centraux et les plexus choroïdes. Il n'existe pas d'altérations cellulaires notables.

Quant à la perte de substance précédemment notée, elle offre quelques particularités intéressantes à signaler :

— Il n'existe aucun revêtement caractéristique, en particulier épendymaire, ce qui élimine la possibilité d'un diverticule ou d'une cavité kystique préformée appendue aux cavités liquidiennes intracérébrales.

— On ne trouve pas non plus de limites cellulaires, gliales, vasculaires ou conjonctives.

— Enfin, il faut noter l'absence de tout processus réactionnel entourant cette vaste perte de substance.

Malgré l'autopsie précoce, il est difficile de rapporter cette anomalie à l'intoxication par le bromure de méthyle. Il semble de même difficile de la rapporter à une nécrose d'origine vasculaire. Peut-être s'agit-il plus probablement d'une perte de substance post-mortem ?

Son existence doit être en définitive regardée avec les plus grandes réserves.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Nous tirerons de l'analyse des documents recueillis au cours de cette intoxication collective quelques points intéressants dont la connaissance nous semble concerner spécialement l'étiologie, la clinique, le diagnostic et la pathogénie de cette maladie.

La fréquence des intoxications par le bromure de méthyle dans l'industrie des extincteurs d'incendie est bien connue depuis une vingtaine d'années. La grande majorité des cas d'intoxications survenus dans cette industrie concerne des ouvriers employés soit à la préparation du toxique, soit au remplissage des extincteurs. Les accidents rapportés au cours de l'usage même de ces extincteurs sont par contre beaucoup plus rares.

C'est pourquoi l'originalité du mécanisme des intoxications que nous avons rapporté doit être soulignée, car aucun auteur n'a encore signalé d'accidents survenus dans des conditions semblables.

Or, l'augmentation sans cesse croissante de véhicules équipés d'extincteurs d'incendie dont une grande partie contiennent du bromure de méthyle doit nécessairement entraîner dans certains cas (perméabilité de robinets défectueux, emploi inconsideré de ces extincteurs, chocs ou chûtes des extincteurs) des troubles dont il est difficile de découvrir la véritable cause.

L'enquête épidémiologique fut, au cours de l'intoxication collective que nous avons relatée, extrêmement délicate et ce n'est qu'après un examen précis et un interrogatoire détaillé des chauffeurs de l'unité que le Docteur Gallais a pu déceler l'origine toxique des troubles observés ainsi que le point de départ de cette intoxication.

Il nous paraît donc nécessaire de mettre en valeur ce nouveau mécanisme d'intoxication par le bromure de méthyle dont la connaissance peut s'avérer utile dans l'industrie, en particulier dans les entreprises de transport.

*
**

Les signes et les syndromes que nous avons analysé et groupé plus haut en une synthèse clinique apportent donc confirmation des données cliniques générales connues de cette intoxication.

Nous devons cependant attirer l'attention sur l'intérêt diagnostique de quelques signes du début que nous avons trouvé constants et caractéristiques : la rhino-pharyngite et les troubles digestifs. On peut dire que l'association : asthénie, vertiges, céphalées, rhino-pharyngite, douleurs abdominales apparues depuis peu chez un sujet travaillant en usine, doit évoquer l'idée d'une cause toxique, en particulier le bromure de méthyle.

L'intérêt des cas rapportés semble aussi résider dans leur diversité. Si l'on examine nos observations, on s'aperçoit qu'elles englobent une grande partie des syndromes décrits par les auteurs.

Nous trouvons notamment :

— Un syndrome cotameux accompagné de quadriplégie complète (obs. I).

— Un syndrome cérébello-spasmodique presque pur avec troubles de la marche, tremblements, dysmétrie et asynergie (obs. II).

— Un syndrome sensorio-psychique avec céphalées, hallucinations, agitation et anxiété (obs. III).

— Des syndromes pyramidaux frustes mais indiscutables découverts au cours de troubles uniquement fonctionnels et subjectifs.

On rencontre de même au cours de cette épidémie d'intoxications tous les degrés d'intensité. C'est ainsi que l'on a pu observer :

— Une forme aiguë (obs. I) caractérisée par l'installation en vingt-quatre heures d'un syndrome cérébello-labyrinthique qui évolua ensuite vers une quadriplégie totale et se termina par la mort dans le coma.

— Deux cas d'intensité moyenne caractérisés :

l'un (obs. II) par des troubles stato-cinétiques importants :

l'autre (obs. III) par une atteinte de la sphère sensorio-psychique et accompagnée de troubles cérébelleux.

— Les six autres cas concernaient des formes légères limitées à des troubles surtout fonctionnels associés dans quelques cas à des signes d'irritation pyramidale.

*
**

— Nous insisterons à présent sur une investigation pratiquée pour la première fois en série au cours d'intoxications par le bromure de méthyle et qui fournit un appoint majeur au diagnostic et à la surveillance de l'évolution de la maladie.

L'électro-encéphalographie a en effet montré chez tous ces malades des perturbations plus ou moins importantes objectivées par un ralentissement important du rythme de base et une hyper-synchronisation, sur laquelle viennent se greffer de grandes ondes lentes bilatérales et synchrones.

Ces perturbations électriques représentent chez ces malades dont la symptomatologie était souvent disparate et peu évocatrice, un facteur commun qui n'est pas à négliger. Attiré par l'importance des anomalies électro-encéphalographiques rencontrées chez les trois premiers malades les enquêteurs se sont servis de ce mode d'exploration pour diagnostiquer six autres cas que la clinique et les examens courants habituels n'auraient pu déceler avec certitude.

Il existait de plus une relation assez étroite entre l'importance des perturbations constatées à l'E.E.G. et l'intensité des troubles observés chez les malades. C'est ainsi que l'E.E.G. du premier malade hospitalisé, dont l'évolution fut rapidement mortelle, présentait une altération importante des grapho-éléments. Par contre, ces altérations diminuaient de gravité chez les autres malades touchés moins gravement par le toxique.

Cette constatation a aussi son importance. Grâce à l'électro-encéphalographie, il est possible d'évaluer d'une façon objective et assez rigoureuse l'atteinte du tronc cérébral et d'en tirer des indications intéressant le pronostic et la thérapeutique.

L'électro-encéphalographie apporte enfin sa contribution au contrôle de l'évolution de l'intoxication. Des tracés pris à intervalles réguliers chez des malades dépistés permettent de suivre la marche de la maladie.

En ce qui concerne nos malades, l'amélioration des électro-encéphalogrammes a suivi de près l'amélioration clinique. Toutes les anomalies électriques observées ont disparu peu à peu en même temps que les troubles accusés par les malades.

Par contre, dans le cas de Me... (obs. II), dont l'évolution restait stationnaire un an après le début de l'intoxication les électro-encéphalogrammes étaient améliorés mais montraient toujours des grapho-éléments pathologiques : ralentissement du rythme de base avec bouffées d'ondes lentes et hypersynchrones.

Ce point particulier est à rapprocher des constatations de Kissel, Bassot et Barbier (32) concernant un jeune homme intoxiqué par du bromure de méthyle trois ans auparavant et qui présentait toujours des troubles cérébello-spasmodiques graves. L'E.E.G. pratiqué permettait de découvrir après une épreuve d'hyperpnée des ondes thêta et delta amples, indiquant une atteinte diffuse de l'encéphale.

Ces anomalies de l'électrogenèse cérébrale ne sont pas inconnues au cours des intoxications chimiques.

En 1945, Greenblatt, Levin et Schegloff (27) ont étudié des électro-encéphalogrammes recueillis chez des malades intoxiqués par des bromures médicamenteux et ont aussi constaté de grosses perturbations électriques.

Pour des taux de brome élevés dans le sang (au-dessus de 200 mgr. par 100 cm³), les tracés montraient une activité électrique lente et diffuse. Ces auteurs insistaient sur la relation bien définie existant entre le taux de brome dans le sang, la gravité du tableau clinique et l'intensité des perturbations électriques. Ils étaient aussi frappés par les différences individuelles marquées de l'E.E.G. et de la clinique, alors que les taux de brome dans le sang étaient identiques.

Récemment en 1950, Spiotta et Winfield (61) ont rapporté un cas d'intoxication par un nouvel insecticide : l'Aldrin (hexahydro-hexachloro-dimethano-naphtalène). Il s'agissait d'un jeune homme, sans antécédents neurologiques, qui avait tenté de se suicider en avalant un flacon rempli de ce produit. A la suite de cette ingestion, le sujet avait présenté d'abord des convulsions généralisées puis un état confusionnel. Le premier E.E.G. pratiqué dix-huit jours après l'intoxication montrait un rythme de base à 6 cycles/seconde avec des décharges de pointes-ondes à 3 cycles/seconde.

Les tracés suivants s'améliorèrent en même temps que l'état du malade : les ondes devinrent plus rapides, leur amplitude s'abaissa et un dernier tracé pris six mois après le début des troubles fut considéré comme normal.

Il résulte donc de ces premières constatations que l'électro-encéphalographie représente une méthode d'investigation d'un intérêt considérable pour l'étude des intoxications atteignant avec prédominance le système nerveux. Dans les cas qui nous concernent, cet examen a permis de découvrir puis de contrôler dans leur évolution neuf cas d'intoxications par le bromure de méthyle.

Cet examen doit avoir sa place, nous semble-t-il, non seulement en pratique hospitalière mais aussi comme méthode de dépistage et de contrôle dans les entreprises utilisant des produits toxiques à tropisme nerveux et chez les sujets qui, par leur profession, peuvent être en contacts fréquents avec ces toxiques. Ainsi pourraient être décelés et contrôlés de nombreux troubles souvent peu caractéristiques et qu'il est difficile de rattacher à une cause précise.

*
* *

Si les diverses hypothèses pathogéniques proposées expliquent un certain nombre de faits observés au cours de l'intoxication par le bromure de méthyle, elles ne satisfont cependant entièrement l'esprit.

Les théories attribuant au bromure de méthyle une action directe sur le tissu nerveux en provoquant une dégénérescence cellulaire soit par une action destructrice des lipoides, soit par des troubles métaboliques de la cellule ne peuvent expliquer que les cas d'intoxication aiguë.

On ne comprend pas alors les nombreuses observations d'intoxications où les sujets récupéraient totalement et sans séquelles, après avoir présenté des troubles souvent graves.

La théorie avancée par Duvol, Fabre et Layani invoquant à l'origine des accidents une crise vaso-motrice, une véritable sidération brutale et diffuse semble plus satisfaisante. L'allure aiguë, fluxionnaire des troubles observés et leur régression totale dans les cas favorables d'une part, les caractères des lésions anatomiques d'autre part paraissent confirmer cette dernière hypothèse. Cependant, les auteurs ne reculent que le fond du problème, la pathogénie exacte de cette crise vaso-motrice restant encore à discuter.

S'agit-il au fait d'une crise vaso-motrice ?

Il faut reconnaître que les arguments invoqués légitiment cette hypothèse. Cependant, une nouvelle donnée d'ordre biologique pourrait donner une orientation nouvelle et pleine de promesses aux recherches des expérimentateurs et des biologistes.

Nous avons signalé qu'une rachicentèse pratiquée deux heures après la mort dans notre premier cas avait montré une lipidorachie importante objectivée par quelques globules de graisse aperçus à la cellule de Nageotte.

Un dosage et une caractérisation grossière de ces lipides dans le liquide céphalo-rachidien donnaient les résultats suivants :

Lipides totaux	2 gr.	0/00
Glycérides	1 gr.	35 0/00
Phospholipides	0 gr.	65 0/00
Stérides	traces	

Cette lipidorachie impliquait l'hypothèse vraisemblable d'une atteinte myélinique importante de l'axe cérébro-spinal. Nous avons cherché si des cas analogues étaient signalés dans la littérature. Nous n'avons trouvé, du moins à notre connaissance, qu'une observation de neuromyéélite optique par Janbon, Bertrand et Izarn (30) où une hyper-lipidorachie atteignant 5 gr. 0/00 avait été observée au cours de l'évolution qui fut mortelle. La vérification anatomique des lésions de démyélinisation ne put être pratiquée, mais celles-ci pouvaient être affirmées devant le tableau clinique typique et le taux élevé des lipides rachidiens.

Des recherches anatomiques et histologiques furent orientées dans ce sens lors de l'étude du cas mortel survenu au cours de l'intoxication collective par le bromure de méthyle.

Des préparations myéliniques effectuées à différentes hauteurs de l'axe cérébro-spinal n'ont pas montré les lésions auxquelles on aurait pu s'attendre.

Faut-il rejeter, faute de preuves histologiques, l'idée d'une démyélinisation dont le seul témoin serait l'hyper-lipidorachie ?

Ce seul argument ne nous semble pas suffisant pour écarter définitivement cette dernière hypothèse. Il est possible que devant la rapidité de l'évolution qui ne dépassa pas une semaine, les lésions anatomiques et histologiques n'aient eu le temps de s'amorcer et que seules se soient manifestées des perturbations du métabolisme lipidique.

Devant la réalité d'une hyper-lipidorachie et en posant la possibilité d'une démyélinisation consécutive à l'agression d'un toxique, en l'occurrence le bromure de méthyle, une nouvelle théorie pathogénique de l'intoxication par le bromure de méthyle peut prendre forme.

On s'est rendu compte en effet que toutes les maladies démyélinisantes actuellement connues, en particulier la sclérose en plaques, la neuromyéélite optique, les encéphalomyélites disséminées primitives ou post-infectieuses ont en commun de nombreux points.

En effet, dans tous ces cas, malgré leur diversité apparente, les lésions histologiques comprennent les mêmes éléments. On trouve associés dans tous ces cas, en proportion variable, une démyélinisation localisée ou généralisée, complète ou partielle, des lésions de dégénérescence cellulaire, des réactions gliales, des lésions œdémateuses et vasculaires avec formation de thrombus fibrineux ou hématiques et infiltration péri-vasculaire d'éléments leucocytaires.

Les différences que l'on observe d'un cas à l'autre s'expliqueraient facilement en tenant compte de la durée de l'évolution. Les formes aiguës seraient caractérisées par des modifications vasculaires de l'œdème et de l'infiltration cellulaire, la démyélinisation n'étant encore que partielle, parfois même à peine visible avec les méthodes actuelles. Dans les formes chroniques au contraire, l'œdème et l'infiltration auraient presque totalement disparu ou ne seraient qu'au second plan, la démyélinisation et la réaction gliale étant au contraire prédominantes.

Un rapprochement tout théorique au départ a été fait entre les maladies démyélinisantes et les lésions de l'allergie cutanée. Dans le phénomène d'Arthus, les lésions consistent, elles aussi, en diapédèse de globules rouges et d'éléments blancs et l'on observe aussi des hémorragies et des infiltrats péri-vasculaires de l'œdème et de la nécrose des tissus.

Il existe donc théoriquement une similitude remarquable entre les lésions cérébrales des maladies démyélinisantes et les lésions bien connues de l'anaphylaxie locale.

Des expériences ont confirmé cette hypothèse. Des méningo-encéphalites allergiques ont été réalisées par un apport direct d'antigène dans le tissu nerveux. On a pu réaliser avec des substances étrangères (sérum, ovalbumine) le phénomène d'Arthus intracérébral. Y. Poursines (50) en a rapporté de belles expériences étrangères et personnelles au cours de son rapport sur les encé-

phalites allergiques de nature infectieuse. L'apport antigénique répété intra-crânien, bien supporté au début, entraîne une réaction violente au bout d'un certain temps. On a vu aussi que l'antigène déposé dans le cerveau et jusque-là bien toléré, peut être le point de départ d'une réaction inflammatoire violente si le choc est déclenché par la voie générale.

Si l'on essaie de revoir les faits cliniques connus de l'intoxication par le bromure de méthyle à la lumière de ces conceptions pathogéniques, on ne peut manquer d'être frappé par certaines données. Si l'on prend la maladie comme une manifestation allergique, l'épisode toxique primitif prend la valeur du phénomène déclenchant.

Le malade, qui a déjà subi de petites intoxications analogues, présente scudain à l'occasion d'une nouvelle intoxication plus importante toute la série de troubles révélateurs de la maladie allergique cérébrale.

A la suite de « stress » toxiques successifs, une substance dérivée d'un trouble du métabolisme tissulaire pourrait donc, en association avec un antigène toxique, acquérir le potentiel allergique et déterminer une inflammation en foyer disproportionnée par son intensité à la cause déclenchante.

Ainsi s'expliqueraient les différences de susceptibilité individuelle observées par de nombreux auteurs, la prédominance de l'atteinte nerveuse, l'évolution rapide dans certains cas, traînante ou évolutive dans d'autres, suivant l'intensité de l'apport local d'antigène et la valeur de la charge en anti-corps du tissu nerveux.

Ainsi s'expliqueraient de même les images histologiques rencontrées aussi bien dans l'intoxication expérimentale que dans les cas mortels d'intoxication par le bromure de méthyle, images dont les analogies avec les éléments lésionnels du choc anaphylactique sont des plus troublantes.

En effet, dans les deux cas, nous trouvons des phénomènes exsudatifs et oédémateux extrêmement importants, une tendance aux troubles métaboliques graves des tissus allant facilement jusqu'à la nécrose, la production accrue de polynucléaires et de plasmocytes, une activation marquée du système réticulo-endothélial et des phénomènes de macrophagie.

Nous avons signalé d'autre part, lors de l'autopsie du cas N° 1, une stéatose importante du foie. Celle-ci est-elle la conséquence de la stase vasculaire ou d'une atteinte directe du toxique sur le foie?

On connaît aussi le rôle de l'hypophyse dans la mobilisation des graisses de réserve et les récents travaux de Mosinger, de Chaikoff, le rapport de Dubarry et Rivière (67), ont montré qu'il existait un syndrome endocrinien des cirrhoses et des stéatoses hépatiques. Il pourrait donc exister une corrélation étroite entre les images de dégénérescence graisseuse rencontrées dans quelques cas mortels

d'intoxication par le bromure de méthyle et l'atteinte primitive diencéphalique.

Cette question est encore bien confuse et il est difficile de conclure.

*

**

Il va sans dire que ces données n'entrent que dans le cadre d'une interprétation possible de la pathogénie de l'intoxication par le bromure de méthyle. Cependant, cette hypothèse pourrait provoquer à l'avenir, dès le début de l'intoxication, un essai thérapeutique du plus grand intérêt.

En dehors d'un traitement symptomatique pratiqué sans résultats appréciables par les différents auteurs, une thérapeutique anti-allergique mérite d'être expérimentée.

Les anti-histaminiques courants et les dernières acquisitions thérapeutiques : A.C.T.H. et Cortisone doivent être essayées tant en raison de leur puissant pouvoir anti-allergique que de leur action catabolisante sur les protéines tissulaires.

Enfin l'éventualité possible d'un trouble important du métabolisme lipidique, dû à une action directe du toxique sur la cellule hépatique ou secondaire à une atteinte diencéphalique, permet d'envisager un régime riche en protéines associé aux facteurs lipotropes connus : méthionine, choline, inositol et à une vitaminothérapie intensive (vitamines B1, B12, PP).

Plusieurs de nos malades soumis à ce dernier traitement semblent en avoir retiré un notable bénéfice.

CONCLUSIONS

Le bromure de méthyle, composé chimique bien défini, gazeux à la température ordinaire, très volatil et extrêmement toxique, peut causer à la suite de son inhalation des accidents graves alors que son taux dans l'atmosphère ne dépasse pas quelques dizaines de milligrammes par litre d'air.

Découverte au début de ce siècle et observée surtout à l'étranger dans la fabrication de l'antipyrine et dans l'industrie des colorants, cette intoxication était encore rare jusqu'en 1925. Par la suite, la diffusion du bromure de méthyle comme extincteur d'incendie, puis comme insecticide devait augmenter considérablement les cas d'intoxications.

Les doses de bromure de méthyle capables de provoquer la mort des différents animaux de laboratoire sont très faibles (10 mgr. par litre d'air en inhalation continue de une heure pour le cobaye). Chez des animaux exposés huit heures par jour et cinq fois par semaine à l'action du toxique, des taux inférieurs à 1 mgr. de bromure de méthyle par litre d'air provoquent la mort de ces animaux en deux ou trois semaines. Les doses toxiques pour l'homme sont mal connues. Elles paraissent aussi très faibles. Il semble d'ailleurs exister une susceptibilité individuelle à l'égard du toxique.

On observe cliniquement, après une phase de latence plus ou moins longue, une irritation diffuse du névraxe et de l'encéphale se traduisant par :

- Un syndrome cérébello-labyrinthique ;
- Des crises convulsives généralisées ou partielles, associées quelquefois à des myoclonies ;
- Des troubles psychiques du type confuso-onirique ;
- Des troubles visuels allant d'une simple amblyopie à l'amaurose complète ;
- Outre ces quatre syndromes majeurs, on note aussi quelquefois des signes d'irritation pyramidale, des paralysies des membres ainsi que des troubles de la sensibilité.

La guérison semble de règle dans les intoxications légères ou frustes. Cependant, en dehors des cas mortels, assez fréquents au cours des intoxications massives et rapides, le pronostic éloigné des formes graves paraît réservé car des séquelles de tous ordres peuvent assombrir l'avenir du malade.

La seule analyse clinique permet d'envisager une atteinte élective du système strio-cérébelleux prédominant sans doute au niveau du pédoncule cérébelleux supérieur.

Dans les cas mortels, l'autopsie révèle habituellement un œdème et une congestion intenses du cerveau avec dilatation des vaisseaux. Les mêmes dilatations vasculaires et la même congestion se retrouvent au foie, à la rate, aux reins et aux poumons qui sont en outre plus ou moins œdématiés.

La pathogénie exacte de cette intoxication est encore inconnue. Cependant, l'allure aiguë, fluxionnaire des troubles observés ainsi que les caractères des lésions anatomiques font admettre par la plupart des auteurs à l'origine des accidents une cause vaso-motrice capable de provoquer dans certains cas une dégénérescence des cellules nobles nerveuses.

Le traitement est surtout prophylactique et symptomatique. Les formes aiguës sont au-dessus des possibilités thérapeutiques actuelles.

Enfin, en ce qui concerne le point de vue médico-légal, l'intoxication par le bromure de méthyle est entrée depuis 1948 dans la nomenclature des maladies professionnelles qui doivent être déclarées et indemnisées.

Dans le cadre de ce travail, nous avons apporté à l'étude de l'intoxication par le bromure de méthyle neuf nouveaux cas observés par le Docteur Gallais dans une unité de transport militaire et provoqués par la perméabilité des robinets de certains extincteurs chargés au bromure de méthyle et entreposés dans les véhicules.

Les observations recueillies au cours de cette épidémie d'intoxications sont intéressantes à plus d'un titre.

— Ces intoxications concernent en effet neuf sujets placés dans les conditions identiques et pratiquement expérimentales d'âge, de travail, de concentration de l'atmosphère en toxique.

— Les formes cliniques présentées par ces malades se sont montrées d'une grande variété tant au point de vue de l'intensité des intoxications que de la diversité des troubles observés.

— La synthèse clinique de nos observations apporte dans l'ensemble confirmation des données cliniques précédemment établies,

mais nous avons particulièrement insisté sur quelques signes de début dont la connaissance pourrait être utile au diagnostic de la maladie.

— Pour la première fois en France, des électro-encéphalogrammes ont été pris en série chez tous ces malades. Les perturbations électriques rencontrées sur tous les tracés permettent de voir en ce mode d'investigation un procédé particulièrement précis de dépistage, de diagnostic et de contrôle de l'évolution de la maladie.

— Enfin, d'une part une hyper-lipidorachie trouvée dans un cas dont l'évolution fut mortelle, d'autre part l'étude anatomique de ce cas peuvent faire envisager à l'origine des accidents une réaction allergique capable d'entraîner en certaines circonstances un processus de démyélinisation et des troubles du métabolisme lipidique susceptibles de réagir à une thérapeutique anti-allergique et aux facteurs lipotropes.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ADLER-HERZMARK J. — Eine tödliche Bromethyl vergiftung. Zentralb. für Geverbehlyg. 14 — 161 — 1927.

(2) BERTIN R. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Thèse Paris, 1937, N° 895).

(3) BEYNE et GOETT. — Toxicité de certains appareils extincteurs d'incendie et précautions qu'ils comportent dans leur emploi. (Arch. Méd. Pharm. navales, octobre-décembre 1934, pp. 409-427.)

(4) BILLET et ABEL. — Accidents consécutifs à l'emploi d'un extincteur d'incendie chargé au bromure de méthyle. (Gaz. Hôp., juin 1940, 113, pp. 464-466.)

(5) BING. — Empoisonnement par le bromure de méthyle. (Schweiz-Rundschau Méd., 1910, 1.167, cité par Rohrer.)

(6) BRAYELLE C. — Manifestations oculaires dans l'intoxication par le bromure de méthyle. (Thèse Paris, janvier 1948, N° 3.)

(7) BRUHIN J. — Intoxication percutanée par le bromure de méthyle au cours d'un travail de désinfection. (Rev. Suisse accident travail et maladies professionnelles, 194, N° 4.)

(8) CADE et MAZEL. — Intoxication par le bromure de méthyle. (B.M. Soc. Hôp. Paris, 1923, 38, N° 17, pp. 722-727.)

(9) CARTER A. B. — Effets du bromure de méthyle sur le système nerveux. (Brit. Méd. J., 13, janvier 1945, pp. 34-45.)

(10) CLARKE C.A., REWORTH C.C. et HOLLING H.E. — Quatre cas d'intoxication par le bromure de méthyle. (Brit. J. Industr. Méd., janvier 1945, 2, pp. 17-63.)

(11) COURCHET A. — Etude neurologique des intoxications par le bromure de méthyle. (Thèse Paris, 30 mai 1947, N° 300.)

(12) DECHAUME J., BOURRAT J., SCHOOT B. et BUFFARD. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (J. Méd., Lyon, 5 mai 1948, 29, N° 580, pp. 297-305.)

(13) DEGAULEJAC R. et DERVILLE P. — Manifestations toxiques générales et locales dues au bromure de méthyle au cours de son emploi comme extincteur d'incendie. (Gazette Hebdom. Soc. Méd. de Bordeaux, 5 mars 1939, N° 10, 149.)

(14) DEJONG R.B. — Le bromure de méthyle et ses manifestations nerveuses. (J. Am. Méd. Ass., 8 juillet 1944, 125, pp. 702-703.)

(15) DEROBERT L. — Brûlures cutanées consécutives à l'emploi du bromure de méthyle comme extincteur d'incendie. (Arch. Mal. Profes. 1941, 34, Nos 1, 2, p. 54.)

- (16) DEROBERT L. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Strasbourg Méd., 15 mai 1939, 99, pp. 179-184.)
- (17) DUDLEY H.C. et NEAL P.A. — La toxicité du bromure de méthyle employé comme désinfectant. (Food research. novembre-décembre 1942, 7, pp. 421-429.)
- (18) DUVOIR M. et DEROBERT L. — Etude anatomo-pathologique de l'intoxication par le bromure de méthyle. (Arch. Mal. Profes. 1944-1945, 6, N° 4, pp. 149-154.)
- (19) DUVOIR M., FABRE R. et LAYANI F. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Bull. M. Soc. Hôp. Paris, déc. 1937, N° 4.)
- (20) FLORET E. — Klinischer beitrage zur bromethylvergift. (Zentralbl. für Gerverbehyg, 1915, 3, 6.146.)
- (21) GALLAIS P., GASTAUT H., GARDAIRE G., PLANQUES L. et PRUVOST A. — Etude électro-encéphalographique d'une épidémie d'intoxications par le bromure de méthyle. (Rev. Neurol., juin 1951, 84, N° 6, pp. 677-680.)
- (22) GASTAUT H., SIMONIN et PAYAN. — Les lésions histologiques de l'intoxication expérimentale par le bromure de méthyle. (Pathologie, Paris, 1949, 7, pp. 14-18.)
- (23) GAULTIER H. — Intoxication familiale par le bromure de méthyle. (Presse Méd., 25 janvier 1945, 44.)
- (24) GAYRAL. — Troubles vaso-moteurs graves de l'extrémité céphalique par intoxication par bromure de méthyle. (Arch. Mal. Prof., 1949, 10, N° 4, pp. 358-359.)
- (25) GLASER E. et FRISCH. — Uber gebrante Kohlenwasserstoffe der Feltreie. (Arch. f. Hyg., 1929, 48, p. 101.)
- (26) GOLDSCHMIDT et KUHN E. — Intoxication mortelle par le bromure de méthyle. (Zbl. f. Gewerbe Hygien., 1920, 8, 281.)
- (27) GREENBLATT, LEVIN et SCHEGLOFF. — Constatactions E.E.G. dans des cas d'intoxications par les bromures. (Arch. Neurol. and Psychiatr. juin, 45-53, N° 6, pp. 431-436.)
- (28) IRISCH D.D., ADAMS E.M., SPENCER H.G. et ROWE V.K. — Les réactions d'animaux exposés à des vapeurs de bromure de méthyle. (J. Industr. Hyg. Toxicol., 22, juillet 1940, 22, pp. 218-230.)
- (29) JACQUET J. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Deutsche Arch. Klin. Méd., 1901, 71, pp. 370-382.)
- (30) JANBON, BERTRAND et IZARN. — Hyper-lipidorachie dans un cas de neuro-myélite optique. (Rev. Neurol., t. 81, N° 9, 1949, pp. 740-747.)
- (31) JEANNERET J. — Les intoxications par le bromure de méthyle dans l'industrie. (Thèse Lyon, 1921, N° 227.)
- (32) KISSEL P., BASSOT J., ARNOULD G. et BARBIER J. — Un cas d'intoxication par le bromure de méthyle. (Presse Méd., avril 1950, t. 58, N° 25, p. 446.)
- (33) KOHN-ABREST E. et TRUFFERT L. — Toxicologie du bromure de méthyle. (Arch. Mal. Prof., t. 7, N° 2, 1946, pp. 85-91.)
- (34) LECHEVALLIER G. — Des intoxications par le bromure de méthyle. (Thèse Paris, novembre 1944, N° 425.)

(35) LEMAIRE et PLACIDI. — Sur un cas d'intoxication par le bromure de méthyle. (Bulletin du Service de Santé de l'Air, N° 7, juillet 1942, p. 26.)

(36) LOFFLER W. RUTIMEYER W. — Empoisonnement par le bromure de méthyle. (Vierteljahrsschr-Gericht., Méd., 1920, 3, 60.)

(37) MACKIE D.B. — Méthyl-bromide its expectancy as a fumigant. (J. Econ., Entomol., 1938, 31, 70.)

(38) MAZEL P., BOURRAT J. et ROCHE L. — Intoxication familiale de cinq personnes au cours d'une désinsectisation par le bromure de méthyle. Trois morts. (Arch. Mal. Prof., 1947, 7, pp. 38-42.)

(39) MERCIER. — Manifestations oculaires provoquées par le bromure de méthyle. (Gaz. Méd. de France, déc. 1942, 49, pp. 342-344.)

(40) MERZBACH L. — Pharmacologie du bromure de méthyle et les conséquences de son absorption. (Zsch. Ges. Expér. Méd., 1928, 63, pp. 383-392.)

(41) MICHAUX L., COURCHET A. et LECHEVALLIER G. — Sept observations d'intoxication d'atelier par le bromure de méthyle. (Revue Neurol., septembre-octobre 1944, 76, N°s 9-10, pp. 229-240.)

(42) MAC DONALD A.C., MONRO C. et SCOTT G.I. — Un cas mortel d'empoisonnement dû à l'inhalation de bromure de méthyle. (Brit. Méd. J., 19 août 1950, N° 4.676, pp. 441-443.)

(43) MOLLARET. — Discussion à propos de la communication de Pagniez et Plichet. (B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 30 juin 1942, N°s 12-13, p. 160.)

(44) DE MORSIER G. et STEINMANN J. — Epilepsie chronique consécutive à l'intoxication par le bromure de méthyle. (Rev. Suisse Acc. Trav. et Mal. Profes., 1946, N° 2, pp. 149-157.)

(45) ORZECOWSKY et MALORY. — Intoxication collective par le bromure de méthyle. (Sammlung v. Vergiftungsfällen, 1940, 11, N° 4.)

(46) PAGNIEZ Ph. et PLICHET A. — A propos de deux cas d'intoxication par le bromure de méthyle. (B.M. Société Méd. Hôpitaux Paris, 30 juin 1942, p. 158.)

(47) PALACCI J. — Les intoxications par le bromure de méthyle. (Thèse de Marseille, 1942.)

(48) PERON N. et DUBOIS J.C. — Intoxications aiguës par le bromure de méthyle. Valeur des symptômes lenticulaires. (Revue Neurol. novembre-décembre 1945, 77, pp. 293-294.)

(49) POMMIER L. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Thèse Lyon, 1947.)

(50) POURSINES Y. — Les encéphalites allergiques de nature infectieuse. Comptes rendus de la 48^{me} session du Congrès des Alién. et Neurol. de langue française, juillet 1950, pp. 305-366.)

(51) RAMOND L. et LACORNE J. — Intoxication par le bromure de méthyle. (B.M. Soc. Hôp. Paris, 30 juin 1942, N°s 12-13, p. 158.)

(52) RAVAUULT P., BOURRAT et VIGNON G. — Intoxication aiguë mortelle par le bromure de méthyle. (Arch. Mal. Prof., 1946, 7, pp. 43-44.)

(53) ROGER H. et HAWTHORN. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Presse Méd., 1941, 40, N°s 94-95.)

- (54) ROGER H. — L'intoxication grave par le bromure de méthyle. (Marseille Médical N° 4, juillet 1944, pp. 312-321.)
- (55) ROGER H. et SIMONIN R. — Les intoxications par le bromure de méthyle. (Ann. du Médecin, 1948, t. 49, N° 5, pp. 486-498.)
- (56) ROGER H. et LENA D. — A propos de deux intoxications collectives par le bromure de méthyle. (Bull. Acad. Méd., juillet 1948, 132, Nos 27-28, pp. 497-502.)
- (57) ROHRER. — L'intoxication par le bromure de méthyle. (Vierteljahrsschs Gerichtl. Méd., 1920, 3, p. 51.)
- (58) SAVY P., LUGAND A. et PICOT C. — Deux cas d'intoxication par le bromure de méthyle. (J. Méd. Lyon, 20 juin 1944, N° 587.)
- (59) SAYERS, YANT, THOMAS et BERGER. — Effets physiologiques consécutifs à l'exposition aux vapeurs de bromure de méthyle. (Public Health. Bull., 1925, p. 185.)
- (60) SCHIFFERLI E. — Intoxications par le bromure de méthyle. (Rev. Méd. Suisse Rom., 25 mars 1942, 62, pp. 244-250.)
- (61) SPIOTTA E.J. et WINFIELD D.L. — Un cas d'intoxication par l'Aldrin (E.E.G. And Clinical Neurophysiol., mai 1952, vol. IV, N° 2, pp. 215-217.)
- (62) STEIGER O. — Uber Bromethylvergiftung. (Münch. Méd. Wochenschr. 1918, 65, p. 753.)
- (63) THIEBAUT F., DAUMS S. et HENROT H. — Tremblements spasmodiques intentionnels des membres supérieurs consécutifs à une intoxication par le bromure de méthyle. (Rev. Neurol., janvier-février 1943, 75, Nos 1 et 2.)
- (64) TIETZE. — Observations cliniques d'intoxication par le bromure de méthyle. (Arch. Gewerb., 1933, pp. 733-739.)
- (65) WATROUS R. M. — L'action générale et locale du bromure de méthyle. (Indust. Méd., décembre 1942, 11, pp. 575-579.)
- (66) WYERS H. — Intoxication par le bromure de méthyle. (Brit. J. Industr. Méd., janvier 1945, 2, pp. 24-29.)
- (67) DUBARRY J. et J. RIVIERE. — Cirrhoses et glandes endocrines. (Revue Interne d'Hépatologie, 1951, N° 2, pp. 99-126.)
-

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	XIII
--------------------	------

PREMIERE PARTIE :

Historique	1
Propriétés physico-chimiques et utilisations du bromure de méthyle	5
Toxicologie du bromure de méthyle	7
Etude clinique	11
Anatomie pathologique	21
Pathogénie	25
Diagnostic	27
Traitement	28
Considérations médico-légales	29

DEUXIEME PARTIE :

Etude clinique, encéphalographique et anatomique de neuf cas inédits d'intoxication :	
Circonstances étiologiques	32
Observations	34
Commentaires des observations :	
— Etude clinique	43
— Etude électro-encéphalographique	48
— Etude anatomo-pathologique	51
Considérations générales	55
Conclusions	63
Bibliographie	67

